

Thesis

FOLKE LINDWALL

OM ETSSKADOR I OESOPHAGUS

*En experimentell undersökning
på kanin*

Diss. med.
Stockholm. Karolinska Institutet
5 MAJ 1950



GÖTEBORG 1950

LANE MEDICAL LIBRARY
SAN FRANCISCO



Digitized by the Internet Archive
in 2026

OM ETSSKADOR
I OESOPHAGUS

*En experimentell undersökning
på kanin*

av

FOLKE LINDWALL

FRÅN SAHLGRENSKA SJUKHUSETS ÖRONKLINIK
(CHEF: MED. DR. CARL-AXEL HAMBERGER)

OM ETSSKADOR I OESOPHAGUS

*En experimentell undersökning
på kanin*

av

FOLKE LINDWALL

G Ö T E B O R G 1 9 5 0

Göteborg 1950

Oscar Isacsons Boktryckeri Aktiebolag

Förord

Föreliggande undersökning har utförts vid Sahlgrenska sjukhusets öron-, näs- och halsklinik.

Till min föregående chef, Överläkare Erik Knutson, framför jag ett värdsamt tack för det intresse han visat under arbetets tidigare del.

Till min chef, Överläkaren, Med. Dr. Carl-Axel Hamberger, ber jag få framföra ett värdsamt och varmt tack för det intresse han ständigt visat samt de värdefulla råd och anvisningar han lämnat.

Ett varmt tack till Med. Dr. Anders Wassén för upplåtande av laboratorieutrymmen och till Med. Dr. Gert Vejlens för ett aldrig svikande intresse vid de histo-patologiska undersökningarna.

Professor Holger Hydén har lämnat värdefull hjälp vid utvaljandet av bildmaterialet.

Överläkaren, Med. Dr. Gösta Runström tackar jag för råd och anvisningar vid röntgenundersökningarna och Överläkare Folke Söderberg för stimulerande diskussion om olika problem.

Apotekare C. G. Sjöblom har lämnat värdefull hjälp vid beredning av lösningar samt goda råd även i övriga detaljer.

Arbetet har möjliggjorts genom anslag från Göteborgs Läkarsällskaps Forskningsfond samt genom tillmötesgående från Göteborgs Sjukhusdirektion.

Göteborg i april 1950.

Folke Lindwall

Innehåll

	Sid.
FÖRORD	5
INTRODUKTION	9
I. KLINISKA ERFARENHETER AV ETSSKADOR	10
II. EXPERIMENTELLA UNDERSÖKNINGAR AV ETSSKADOR I OESOPHAGUS HOS DJUR	16
III. MATERIAL	19
IV. OESOPHAGUS' ANATOMI HOS KANIN	20
V. DEFINITION AV ETSSKADA	22
VI. METODIK	24
A. Oesophagosskopiteknik	24
B. Etsmedlets applikation	25
C. Kontroll av oesophagusmotiliteten	27
D. Postoperativ kontroll	28
E. Postmortemundersökning	29
VII. FAKTORER AV BETYDELSE FÖR ETSSKADAN	31
A. Etsmedlets natur.....	31
B. Etsmedlets koncentration	32
C. Mängden tillfört etsmedel	33
D. Tiden för etsmedlets inverkan	33
E. Oesophagusslemhinnans tillstånd vid tidpunkten för etsningen	34
F. Infektion i oesophagusväggen efter etsningen	35
VIII. KONCENTRATION OCH MÄNGD AV ANVÄNDA ETSMEDEL	37
A. Effekten av natronlut	38
1. touchering med natronlut	38
2. instillation av natronlut	40

	Sid.
B. Effekten av ättiksyra	42
C. Effekten av soda	45
D. Effekten av tvättmedel	46
E. Effekten av ammoniak	47
F. Effekten av starka mineralsyror	48
Sammanfattning	50
IX. FÖRÄNDRINGAR I OESOPHAGUSVÄGGEN GENOM	
ANVÄNDA ETSMEDEL	51
A. Etsskador efter olika etsmedel	51
1. oesophagoskopifynd	51
2. patologisk-anatomiskt fynd	52
B. Det vidare förloppet efter etsförsöket	56
1. försök, som vid slutundersökning ej visat ärrbildning i	
oesophagusväggen	56
a) försöksdjur, hos vilka etsskada ej iakttagits	56
b) försöksdjur, hos vilka iakttagits etsskada i oesophagus, vilken	
läkt utan ärrbildning	59
2. försök, som resulterat i ärrbildning	62
3. försök, där etsskadan i oesophagus medfört försöks-	
djurets död innan etsskadan läkt	68
4. försöksdjur med etsskada i oesophagus, som dött av	
annan orsak än denna etsskada eller som avlivats	70
Sammanfattning.	72
X. ÅTGÄRDER, SOM VIDTAGITS FÖR ATT ÖKA ELLER	
MINSKA EFFEKTEN AV ETSFÖRSÖK SAMT RESUL-	
TAT DÄRAV	73
A. Etsförsök efter skarifikation av oesophagusslemhinnan	73
1. natronlut efter skarifikation	73
2. ättiksyra efter skarifikation	75
B. Penicillinbehandling av etsskadade djur	77
C. Neutralisationsförsök efter tillförsel av etsmedel	78
DISKUSSION AV RESULTATEN	82
SAMMANFATTNING	87
ZUSAMMENFASSUNG	89
SUMMARY	91
LITTERATURFÖRTECKNING	93

INTRODUKTION

Skador i oesophagus genom etsande medel ha länge varit föremål för stort intresse, framför allt genom de svåra följd tillstånd, dylika skador ej sällan ge upphov till. För en konsekvent genomförd undersökning av etsskadorna i oesophagus och deras följd tillstånd är man hänvisad till att arbeta med experimentdjur, detta av flera skäl. För det första vill man undersöka effekten av olika etsmedel i olika koncentration och mängd. Då etsskador äro relativt ovanliga i vårt klientel, skulle en klinisk undersökning med tillräckligt stora serier och tillfredsställande variation mellan olika etsmedel spänna över en så lång tidrymd, att den skulle vara svår att överblicka. För det andra vill man exakt känna mängd och koncentration av det etsmedel, som tillförts, vilket nästan aldrig är möjligt inom ett kliniskt material. För det tredje vill man genom histopatologiska undersökningar under läkningsförloppet kontrollera de i oesophagoskopet iakttagna förändringarna.

I. KLINISKA ERFARENHETER AV ETSSKADOR

Sedan den strikturförebyggande behandlingen av etsskador i oesophagus hos människa började (*Gersuny* 1887¹), har ett flertal olika behandlingsmetoder utarbetats. Man är överens om att börja behandlingen innan en eventuell ärrstriktur fått tillfälle att utveckla sig. Gemensamt för alla metoder är att man i första hand vill förhindra en total atresi av oesophagus och när detta mål är nått, försäkra sig om en betryggande passage genom oesophagus. Ärrbildning och viss kontraktion av ärrret kan ej förhindras, men man bör som bl. a. *Skoog*² framhållit sträva efter att få en glatt ärrbildning utan knickbildning och divertiklar. Varje person, som fått ett etsande medel i munnen, måste anses haft möjlighet ådraga sig en etsskada i oesophagus även om etsskador ej kunnat påvisas i svalget. För att diagnostisera en akut etsskada i oesophagus har man som främsta hjälpmedel oesophagoscopi. Det är ett gammalt tvisteämne om och vid vilken tidpunkt man bör göra oesophagoscopi. Under den passiva aeran inom etsskadebehandlingen ansåg man såväl oesophagoscopi som sondering kontraindicerade innan den genom etsskadan försvagade oesophagusväggen efter bindvävsläkning åter blivit stark. Det är framför allt *Belinoff*^{3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11} förtjänst att man kommit över rädslan för tidig oesophagoscopi. På grundval av sin kliniska erfarenhet och patologisk-anatomiska studier har han föreslagit att göra oesophagoscopi ungefär en vecka efter etsskadan. Denna indikationsställning har upptagits av andra (*Skoog*² m. fl.).

Vid etsskador i oesophagus ge anamnes, subjektiva besvär, temperaturmätning, SR och röntgenundersökning givetvis viktiga och delvis grundläggande upplysningar, men den direkta inspektionen av det skadade området ger det avgörande beviset.

Fyndet vid oesophagoscopi tillskrives stor betydelse då det gäller att förutsäga prognosen och välja behandlingsmetod. *Belinoff*

hävdar med stöd av sin omfattande erfarenhet att fynd i oesophagus av ulcerationer, nekroser eller granulationer med någorlunda cirkulär utbredning nödvändiggör sondbehandling om man vill undvika striktur. Han indelar sitt etsskadematerial i 10 % lätta fall, som vid oesophagoskopi endast visa rodnad och eventuellt ytlig erosion av slemhinnan, 63 % medelsvåra fall, de med ulcerationer, nekroser och granulationer, som kräva behandling samt 27 % svåra fall, djupa skador, eventuellt med perforationer, vilka kompliceras med mediastinitis och pleuriter och gå ad mortem oavsett behandling. Även *Skoog*² och *T. Leegaard*¹² framhålla att man genom oesophagoskopi kan skilja mellan lätta och medelsvåra fall.

Vid bedömandet av *Belinoffs* siffror måste man beakta att etskadorna i hans material till $\frac{3}{4}$ äro framkallade av natronlut och till $\frac{1}{4}$ av starka mineralsyror.

Frekvenssiffrorna för olika etsmedel växla starkt i de material, som publicerats. *Alksnis*¹³, *Crowe*¹⁴, *David-Galatz*¹⁵, *Guisez*¹⁶, *Heindl jr*¹⁷, *Kiviranta*¹⁸, *Martin och Arena*¹⁹ samt *Franzas*²⁰ redovisa alla över 80 % lutsador, *v. Hacker*²¹ har 70 %. *Uhde*²² har 65 % och *Lotheissen*^{23, 24} 50 % lutsador. I material från senare tider spela tvätt- och rengöringsmedel en stor roll (*Leegaard*¹², *Struben*²⁵, *Riecher*²⁶). *Qvist*²⁷ fann 1936 på ett svenskt material om 71 fall i 44 fall lut, i 7 tvättmedel, i 5 ättiksyra, i 4 ättiksprit samt i 3 fall ammoniak. *Lindqvist* och *Roos*²⁸ ha i sitt material från år 1947 om 30 fall 19 st. lut, 5 ättiksyra, 2 saltsyra, 1 ammoniak, 1 "Radion", 1 rengöringsmedel och 1 lysol.

Författaren²⁹ fann vid genomgång av ett etsskadematerial från Göteborg av 102 fall 33 ättiksyra, 12 ammoniak, 11 lut, 8 saltsyra, 5 soda, 5 svavelsyra och 5 tvättmedel. I de övriga fallen rörde det sig om osäkra etsmedel.

Mortaliteten är mycket växlande. Detta beror säkerligen till stor del på vilka fall som ingå i de kliniska materialen, d. v. s. vilket etsmedel som orsakat skadan, procenten barn och procenten suicidalförsök i materialet, den tidpunkt, vid vilken den skadade kommit under vård m. fl. faktorer. En del författare söka dela upp dödsfallen i sådana, som omedelbart äro förorsakade av etskadorna och sådana, som bero på behandlingen. Andra göra ej denna uppdelning. Detta förhållande ökar svårigheten att jämföra de olika författarnas siffror. *Balazs*³⁰ redovisar 40—50 %

döda, *v. Hacker*²¹ c:a 34 % vid suicidalförsök och c:a 15 % vid olycksfall. *Kiviranta*¹⁸ har 26 % döda (därav 2 % "omedelbart"), *Lotheissen*^{23, 24} 26 %, *Alksnis*¹³, *Franzas*²⁰, *Genersich*³¹ och *Riecher*²⁶ c:a 20 %, *Martin och Arena*¹⁰ 16 %, *Balint-Nagy*³² 14 %, *Lindqvist och Roos*²⁸ c:a 13 %, *Salzer*³³ c:a 9 %, *Crowe*¹⁴ c:a 8 %, *Leegaard*¹² 6 %, *Struben*²⁵ 5 %, författaren²⁰ 3 % samt *Uhde*²² och *Qvist*²⁷ 0.

Frekvensen av ärrbildningar i oesophagusväggen efter etsskador kan i regel ej bedömas ur de publicerade kliniska materialen. Ej heller kan strikturfrekvensen med säkerhet fastställas. En del författare anse etsskadan läkt utan men om den skadade kan förtära vanlig kost. En del göra röntgenundersökning, en del även oesophagoskopi. Genom sondbehandling eller andra åtgärder kan en ärrbildning i oesophagusväggen formas så, att den ej bereder patienten några besvär. Strikturfrekvensen kan växla mellan 0 och 100 %. *Kiviranta*¹⁸ har undersökt sitt material synnerligen noggrant och funnit 87 % strikturer efter lutsador och 50 % efter syraskador.

Författarens kliniska material omfattar 30 år. Under denna tid ha indikationerna för undersökning och behandling av etsskador i oesophagus ändrats. Oesophagoskopi i akut skede har utförts i 17 fall, alla under senare år. Tretton av de oesophagoskoperade fallen ha visat etsskador, som motsvara *Belinoffs* medelsvåra fall; de återstående 4 ha visat rodnad och svullnad i slemhinnan medan inga ulcerationer kunnat påvisas. Av de 13 fallen läkte 4 med uttalad ärrbildning i oesophagus men med tillfredsställande oesophaguspassage (3 lut och en svavelsyra). De övriga 9 fallen läkte med en till synes normal oesophagusvägg liksom de 4 fall, där man vid första undersökningen endast fann rodnad av slemhinnan. De 9 iakttaga etsskadorna, som läkte utan ärrbildning, voro förorsakade i 5 fall av ättiksyra, i 2 fall av ammoniak och i 2 fall av okända etsmedel. Vid oesophagoskopi i akut skede kunde man ej iakttaga någon säker skillnad i bilden av etsskadan mellan dessa 9 fall och de som sedan läkte med ärr i oesophagusväggen.

Av de 9 etsskador, som läkte med normal oesophagusvägg hade 5 ej undergått någon lokalbehandling (försåvitt man ej vill räkna oesophagoskopin dit). Endast 2 av fallen hade penicillinbehandlats. 4 fall hade sondbehandlats längre eller kortare tid. De 4

fall, som läkte med cirkulär ärrbildning, hade samtliga sondbehandlats, varvid man lett ärrbildningen så, att minsta möjliga sväljningshinder åstadkommits.

Av de 9 ettskador, som läkt med normal oesophagusvägg, hade 2 behandlats med penicillin i 13 dagar medan 7 ej behandlats med kemoterapeutika eller antibiotika. Av de 4 fall, som läkt med ärr, hade ett fått penicillin i 33 dagar, 2 hade fått sulfa i resp. 4 och 7 dagar. Ett fall hade varken fått sulfa eller penicillin.

Man finner flerstädes i litteraturen uppgifter om att ettskador i oesophagus läkt med normal oesophagusvägg, där det gynnsamma resultatet tillskrivits sondbehandling (*Bonhoff*³⁴ 1919 ammoniak, *Pitkin*³⁵ 1935 mjölksyra, *Erdelyi*³⁷ 1942 lutsador och *Kearny*³⁸ 1945 svavelsyra). De 3 sistnämnda ha gjort oesophagoscopi på sina patienter, men ej beskrivit hur ettskadan såg ut. *Hofmann*³⁹ (1930), påpekar, att 20—30 % av ettskadorna läka spontant utan sondering, men att man från början ej kan avgöra vilka som skola läka. Han har ej gjort oesophagoscopi på sina patienter. Skadorna i Hofmanns material betingades oftast av kalilut, mera sällan av ättiksyreessens, lysol, salmiak eller kaliumpermanganat. Han redogör ej för vilka etsmedel, som förorsakat de skador, som spontanläkt. Av de lämnade uppgifterna kan man ej bedöma de olika etsmedlens effekt.

Koncentration och mängd av de etsmedel, som intagits har endast i ett mindre antal undersökningar blivit föremål för utredning, säkerligen på grund av svårigheten att exakt bestämma dessa faktorer.

*Kiviranta*¹⁸ uppger att 97 % av de lutskadade i hans material druckit lut som varit starkare än 2 % och att den lut som förekommer i handeln och i regel ger upphov till skadorna, är c:a 75 %. *Balazs*³⁰ uppger att de vanligaste olycksfallen ske med 20—50 % lut. *Jones*⁴⁰ meddelar att lutpreparat i handeln innehålla 95 % NaOH medan tvättpulver och dylikt innehålla 8—50 %. *Jackson*⁴¹ påpekar att en hel del rengöringsmedel huvudsakligen bestå av natronlut.

*Johannessen*⁴² och *Leschke*⁴³ ange att så snart natronlutkoncentrationen överstiger ½ % får man en ettskada i oesophagus. Denna uppfattning delas av *Kiviranta*.

Kiviranta uppger att c:a $\frac{2}{3}$ av de etsskadade i hans material svält "en klunk" av etsmedlet. Denna mängd anser han efter experiment på friska människor motsvara 2,5—20 ml, den minsta mängden för $1\frac{1}{2}$ års barn, den största för vuxna personer.

I detta sammanhang kan det vara av intresse att granska de erfarenheter som finnas om giftverkan av olika etsmedel. *Starkenstein, Rost och Pobl*⁴⁴ uppge den letala dosen av alkali-hydroxid för människa vara 10—20 gm och av flytande ammoniak 30 gm. *Kobert*⁴⁵ anger 12 gm isättika vara letal dos. *Sandór*⁴⁶ uppger letaldos av saltsyra (30—35 %) för vuxna till 15 gm och för barn till 5 gm, av svavelsyra (30—40 %) resp. 4—6 gm och 20—40 droppar (1—2 gm), av salpetersyra (konc.) 8—10 gm resp. några droppar och av ättiksyra 40—50 gm resp. 15—20 gm.

Från central- och östeuropeiska länder, där frekvensen av speciellt lutsador är stor, föreligga ett par undersökningar på sektionsmaterial. *Jancowich*⁴⁷ publicerade 1930 från Szged en undersökning över histopatologin vid lutsador hos människa. Sammanställningen omfattade 70 fall. Han fann, att kring skadan i oesophagusväggen bildades redan efter 1—2 dagar en demarkationsvall. Efter 3—5 dagar inträdde en resorption av den glatta muskulaturen. Efter 7—8 dagar skedde fibrinutfällning. Efter 8—10 dagar uppträdde fibroblaster, plasmaceller och nybildade kärl, sålunda en granulationsvävnad. Under andra veckan fortsatte resorptionen och i slutet av denna vecka började bindvävsfibriller bildas. Under de första 2 veckorna utbildades ingen egentlig striktur. Genom krampstillstånd i muskulaturen och de inflammatoriska förändringarna kunde man dock få en viss stenosering av oesophagus. I tredje—fjärde veckan var demarkationen avslutad och sårén började rena upp sig. Under fjärde veckan utbildades en cellfattig, fibrös bindväv. Under andra månaden förtjockades bindväven alltmera och muskelbuntarna lågo stundom isolerade inne i ärren. Obliteration av kapillärer och småvener fortsatte, varför sårén läkte långsamt och ej sällan stodo öppna ännu efter 2 månader. Han framhåller dock att denna indelning i tidsbestämda skeden är teoretisk, då man ofta finner olika läkningsstadier samtidigt bredvid varandra i oesophagus.

*Markow*⁴⁸ framlade 1936 en patologisk-anatomisk undersökning över etsskador i oesophagus hos människa, omfattande 60 fall.

Han fann att skador med sublimat, karbolsyra och lysol voro ytliga och i regel endast engagerade epitelet. Reaktionerna från vävnaden voro svaga och man hade inga så djupgående förändringar att man behövde räkna med bestående stenoser. Vid större giftmängd dog patienten av förgiftning, ej av etsskada. Sväljningsbesvären berodde på hyperämi, ödem och spasm i muskulaturen.

Skador med starkare lut och syra voro till sitt djup beroende på etsmedlets mängd och koncentration. *Markow* fann att lutsador ofta gävo nekros ut i adventitian medan syraskador gävo en koagulationsnekros i mera ytliga lager. Nekrosen framkallade en reaktion i den skadade vävnaden, som började redan efter 1 dygn och bestod i en utsvämning av polynucleära och mononucleära celler. Därefter inträdde reparation, hastigare ju ytligare skadan var. Till följd härav såg han ofta epitelialiserade defekter samtidigt med öppna sår. Han fann, att granulationsvävnaden växte ut i muskelskiktet och drog in detta i ärrbildningen. Denna senare började i andra veckan. Han fann kollagena fibriller redan på 12:te dagen. I ett fall fann han makroskopiskt ärr med striktur redan på 11:te dagen. Han fann att läkningen i de hårda, kärlfattiga ärren gick sakta och även om ytan var epitelialiserad kunde han finna inflammatoriska härdar kring kärlen ännu 2 år efter skadan.

Sväljningshindret de närmaste dagarna efter etsskadan ansåg han bero på ödem och inflammatoriska förändringar jämte muskelspasm. Infektionsämnen i oesophagus jämte irritation av förbipasserande föda förklarade temperaturstegring i anslutning till sonderingar.

II. EXPERIMENTELLA UNDERSÖKNINGAR AV ETSSKADOR I OESOPHAGUS HOS DJUR

Enligt uppgift av *Johannessen*⁴² gjorde Poulsen 1899 en undersökning på kaniner i avsikt att utröna vilken koncentration av natronlut som var nödvändig för att framkalla en etsskada i oesophagus. Han instillerade genom en gummislang 20 ml. natronlut av olika koncentration i oesophagus på försöksdjuren. Efter 1 timme undersöktes slemhinnorna, tydligen efter avlivande av försöksdjuren. Med 5 % och 2 % lut fick han stark etsverkan. Med 1 % lut fick han ödem i oesophagusväggen men intet finnes antecknat om ulceration. $\frac{1}{2}$ % lut gav ingen säker effekt. Försöks-serien omfattar endast 8 djur.

*Häberlin*⁴⁹ gjorde 1920 en experimentell undersökning å hundar i avsikt att utröna huru länge en oesophagussond behövde ligga för att förebygga striktur. Han etsade hundarna med några ml. 33 % KOH. Serien omfattade 5 djur. Det första dog inom 12 timmar; vid sektion fann man mucosan förstörd men muskellagret u. a. Hund nr 2 behandlades med magsköljning och sond à demeure. Efter 2 dygn åt han bredvid sonden. Dog på 9:de till följd av decubitalsår i oesophagusväggen. Djur nr 3 behandlades på samma sätt. Sonden togs bort på 8:de dagen. Vid undersökning av oesophagus efter 5 månader fann man inga tecken till striktur. Hund nr 4 behandlades likaledes med magsköljning och sond à demeure. Hunden drog själv ut sonden efter 2 dagar, kunde sedan ej äta, dog på 8:de dagen. Vid undersökning av oesophagus fann man att slemhinnan var borta på flera ställen. Det sista djuret hade sond à demeure 8 dagar. Det dog efter 6 veckor. Oesophagusslemhinnan var u. a. Med stöd av dessa erfarenheter ansåg Häberlin att sondbehandling under endast 8 dagar var tillräcklig för att förebygga striktur.

Friedenwald, Feldmann och *Zinn*⁵⁰ publicerade 1928 en undersökning å 19 hundar. De åstadkommo medelst instrument sår i

djurens oesophagusvägg. De tillförde därefter 4 gånger dagligen under flera månader 7,5 ml. 10 % HCl genom en tub i övre delen av oesophagus och funno att såren genom denna behandling hölls öppna och gingo allt djupare ned i oesophagusväggen. Då de slutade med behandlingen läkte såren snabbt. På en oskadad oesophagusvägg hade saltsyran ingen effekt. Två hundar behandlades efter läsion av oesophagusväggen med 1,1—2,2 % NaOH. Såren stodo även i detta fall öppna så länge behandlingen fortgick men läkte därefter snabbt med normal oesophagusvägg. Försöks-serien var upplagd för att påvisa saltsyrans betydelse för underhållandet av *ulcus pepticum oesophagi*.

Sasaki^{51, 52, 53, 54, 55, 56} har under åren 1928—1930 publicerat iakttagelser vid etsförsök i oesophagus på kanin. Han sprutade in etsmedlet genom oesophagoskop i höjd med andra förträngningen. Han följde förloppet genom oesophagoskopier och patologisk-anatomiska undersökningar. Som etsmedel använde han isättika, 10 % NaOH och KOH samt H_2SO_4 . Han lyckades med dessa etsmedel framkalla ärrbildningar och stenoser i oesophagus. Han fann att lut och svavelsyra hade starkare etseffekt än ättiksyra. I ett diskussionsinlägg upplyste *Sugano*⁵² att han ej lyckats få strikturbildning i oesophagus efter etsning med isättika.

Belinoff och *Charancoff*⁵⁷ (1935) etsade 40 hundar i oesophagus med 33 % NaOH antingen genom att en tampon indränkt med etsmedlet under 2—3 minuter bragtes i beröring med oesophagusväggen eller genom instillation av etsmedlet med en larynxspruta. Ingreppen genomfördes i kloroformnarkos. Djuren dödades efter 1, 2, 4, 6, 8, 10, 15, 20, 30 och 90 dagar. Patologisk-anatomisk undersökning visade första dagen nekros. Andra dagen uppenbarade sig neutrofila leukocyter. På fjärde dagen hade man neutrofila leukocytinfiltrat i alla lager av mucosan. På sjätte dagen funno de en demarkationszon och begynnande granulationsbildning. Efter 8 dagar uttalad demarkation. Efter 10 dagar minskade antalet leukocyter medan fibroblaster dök upp. 15 dagar efter etsskadan var granulationsvävnaden nästan fri från leukocyter. Nybildade epitelöar syntes. En del kapillärer voro oblitererade. Efter 20 dagar fanns tendens till ärrbildning. Efter 30—40 dagar var ärrbildningen i full gång och efter 3 månader hade man ett typiskt ärr.

*Sangiovanni*⁵⁸ (1940) gjorde etsförsök på 14 hundar. Han tillförde etsmedlet med en sudd, fäst på en sond. Fyra av djuren etsades med fenol, 25—50 %. Tre av dem dogo till följd av njurskador. En överlevde, gastrostomerades och dödades efter 4 månader. Man fann då en 1 mm. vid striktur, som omfattade hela muskellagret. Fyra djur etsades med sublimat och dogo samtliga inom ett par dagar i toxiska njurskador. Tre djur etsades med 50 % lut. Ett dog efter 5 dagar med djup förstörelse av oesophagus' alla vägglager. De båda övriga djuren dogo efter resp. 3½ vecka och 5 månader. I dessa fall hade utvecklats ärrstenoser i oesophagus. Två djur etsades med 25 % silvernitrat. De dödades efter 2 månader. Oesophagus var u. a. En hund etsades med 50 % H_2SO_4 . Efter en månad hade man inga makroskopiska förändringar i oesophagusslemhinnan. Ny etsning gav samma resultat.

Sangiovanni uppdelar läsionerna i 5 typer: 1) skador i ytliga delen av mucosan, vilka epitelialiseras med normal vägg, 2) skador i hela mucosan, vilka ge sår och granulationer och läka med ärr med retraktionstendens, 3) nekros i mucosa och submucosa med sår, granulationer och stenoserande ärr, 4) nekros även i muskellagret, som ger hårda, kompakta annulära ärr, samt 5) perforation av oesophagusväggen med mediastinit och mors.

Som tidigare framhållits har förf:s avsikt varit att studera möjligheten att framkalla etsskador i oesophagus med etsmedel i olika koncentration samt det fortsatta förloppet av dessa olika etsskador.

Sammanfattningsvis kan man säga att varken den rikliga litteraturen om etsskador i oesophagus hos människa eller publicerade etsförsök i oesophagus hos djur ger exakt svar på dessa problem.

III. MATERIAL

Vid tidigare företagna experimentella undersökningar ha använts kanin och hund. I de refererade arbetena ha *Häberlin*⁴⁹, *Friedenwald*, *Feldmann & Zinn*⁵⁰, *Belinoff* och *Charancoff*⁵⁷ samt *Sangiovanni*⁵⁸ arbetat med hundar medan *Sasaki*^{51—56} gjort sina stora experimentserier på kanin. *Poulsen*⁴² har likaledes använt kanin som försöksdjur. Hunden är övervägande köttätare. Kaninen är uteslutande växtätare. Det är troligt att hundens digestionskanal bättre överensstämmer med människans än vad kaninens digestionskanal gör. Man vet ej om detta förhållande spelar någon roll för föreliggande undersökning. Vilket försöksdjur man än väljer kan man endast med vissa reservationer låta de vunna erfarenheterna gälla ett mänskligt material.

Hunden är svårare att handskas med än kaninen. Den är svårare att skaffa och dyrare i inköp och underhåll. Då förf. redan från början insåg att försöksserien skulle komma att omfatta ett tämligen stort antal djur, har man av de sistnämnda skälen valt kanin som försöksdjur.

Försöksserien omfattar 128 st. kaniner. Deras vikt har legat mellan 1600 och 4500 gm. Den genomsnittliga vikten har varit 2740 gm. Av försöksdjuren ha en del använts för att utprova metodiken men de flesta ha likväl kunnat ingå i de definitiva serierna.

Djuren ha utfordrats med kålrötter och hö med undantag för 2 kaniner, som gastrostomerats och därefter tillförts en tjockflytande blandning av finklippt gräs och havremjöl genom magfistel (djur nr 9 och 12). Djuren ha förvarats i Bakteriologiska Institutionens djurstall vid Sahlgrenska sjukhuset, i regel utomhus. Undersökningen påbörjades år 1945.

IV. OESOPHAGUS' ANATOMI HOS KANIN

Kaninens matstrupe är ett 12—15 cm. långt rör. I måttligt uttänjt skick är den 6—8 mm. vid. Den ligger på ventralsidan av kotpelaren. Väggen är c:a 0,6 mm. tjock. C:a 10 % av väggen utgöres av skiktat skivepitel, därefter följer utåt tunica propria, muscularis mucosæ, submucosa, muskelskikt och periesophageal bindväv. Slemhinnan är i hela sin utsträckning med undantag för en cm. längst kranialt fri från körtlar. Muscularis mucosæ, som består av glatta muskeltrådar, saknas i övre delen av oesophagus och utvecklas mer och mer mot nedre delen. Det egentliga muskelskiktet består helt av tvärstrimmig muskulatur. Det uppbygges av ett inre längsskikt, ringmuskulatur och ett yttre längsskikt. Den periesophageala bindväven förbinder oesophagus med de angränsande organen (*Krause*⁵⁹).

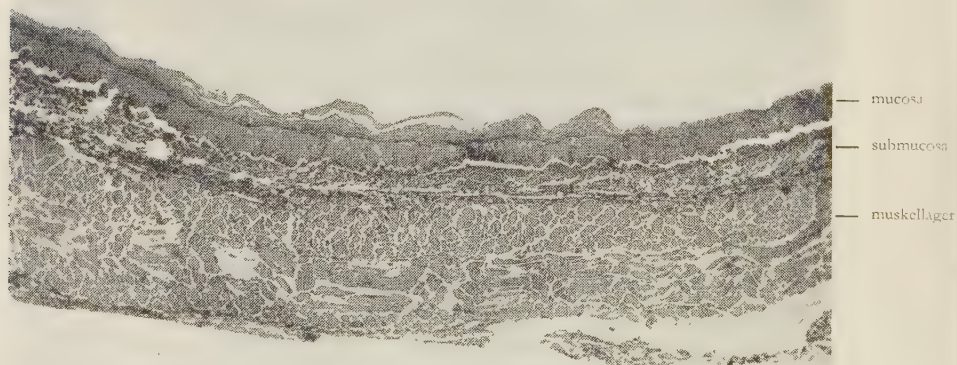


Fig. 1. Väggen i övre delen av en normal kaninoesophagus.

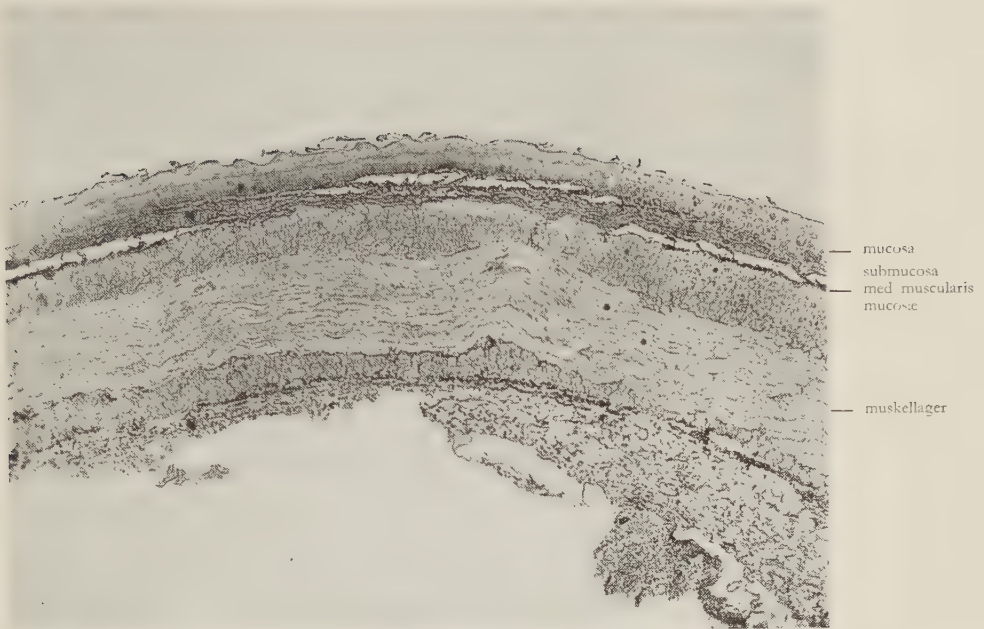


Fig. 2. Väggen i nedre delen av en normal kaninoesophagus.

V. DEFINITION AV ETSSKADA

Vid uppläggningsen av föreliggande arbete såg sig författaren nödsakad söka precisera vad han menar med etsskada i oesophagus.

Det finns alla övergångar från den lättaste hyperämi till total förstörelse av samtliga lager i oesophagusväggen och långt ut i dess omgivning. De lindriga fallen med enbart hyperämi i slemhinnan med eller utan fibrinbeläggningar läka alltid utan men (*Seiffert*)⁶⁰. *Belinoff* indelar etsskadorna i 1) ytliga erosioner, 2) ytliga sår, 3) djupa sår, 4) gördelsår och 5) perforerande skador. Av dessa läker den första gruppen utan behandling med normal oesophagusslemhinna.

*Sangiovanni*⁵⁸ indelar etsskadorna i 1) nekros i ytligaste delen av mucosan, 2) nekros i hela mucosan, 3) nekros i mucosa och bindväv, 4) nekros i mucosa, bindväv och muskularis samt 5) perforerande skador. Av dessa epithelialiseras den första gruppen snabbt, nr 2, 3 och 4 läka med ärr.

Det är en gemensam uppfattning att ytliga erosioner i oesophagusslemhinnan i samband med etsning läka på ett par dagar och ej ge upphov till några bestående förändringar i oesophagusväggen.

Vid oesophagoskopi kan det ej undvikas att man stundom får ytliga epithelavskrapningar. Försöksdjur nr 92, 96 och 102 ha avsiktligt tillfogats ytliga läsioner i oesophagusslemhinnan. Dessa läsioner ha läkt på några dagar utan att efterlämna några spår.

*Friedenwald, Feldmann & Zinn*⁵⁰ liksom *Wiethe*⁶¹ ha samma erfarenhet. *Tugava*⁶² fann, att skarifikationssår i oesophagus läka på 1—2 veckor.

Det har visat sig svårt att skilja mellan dessa instrumentläsioner och ytliga erosioner, orsakade av etsmedel. Då båda typerna läka snabbt och utan att ge upphov till kvarstående förändringar i oesophagusväggen, har förf. ej ansett det nödvändigt taga hänsyn till dem.

Förf. har därför som etsskador registrerat endast verkliga ulcerationer, eventuellt nekrotiskt belagda eller granulerande. Man

förlorar härigenom i registreringen de lättaste etsskadorna. Detta har emellertid visat sig ändamålsenligt även av andra skäl än de ovan nämnda.

Vid observation genom oesophagoskop kan det vara svårt att bedöma små färgnyansskillnader, eventuell svullnad samt ytliga erosioner. Verkliga ulcerationer har man däremot utan tvekan kunnat iakttaga. Denna uppfattning delas även av *Tugava*.

När det gäller att bedöma etsskadans djup har fyndet i oesophagoskopet ej tillskrivits någon avgörande roll (*Lindwall*)²⁹. *Förf. har i stället genom patologisk-anatomisk, ev. mikroskopisk undersökning sökt fastställa skadans djup. Man har därvid skiljt mellan 1) ytliga skador, omfattande slemhinna, muscularis mucosae samt submucosa och 2) djupa skador med nekros i större eller mindre del av muskelskiktet, eventuellt med perforation av oesophagusväggen.* Genom denna grova uppdelning har man kunnat klassificera skadorna vid makroskopisk undersökning under sektion av försöksdjuret; utlåtandet från patolog angående den mikroskopiska bilden av oesophagusväggen har endast tjänat att bestyrka det egna fyndet.

En undersökning, byggd huvudsakligen på de mikroskopiska fynden kan lätt bli missvisande. Man kan exempelvis ej åskådliggöra en perforation i oesophagusväggen enbart genom mikroskopisk undersökning; man är här hänvisad till att taga prov för undersökning från en del av väggen, som ej är maximalt skadad. Det föreligger även i andra fall risk för att ej representativa delar av oesophagusväggen komma till användning vid den mikroskopiska undersökningen.

I de fall skadan läkt, har förf. angivit huruvida oesophagusslemhinnan synts vara normal eller om man haft ärrbildning samt i så fall dennas utbredning och eventuell skrumpling (striktur). Den mikroskopiska undersökningen har även här tjänat till att bestyrka de makroskopiska fynden.

VI. METODIK

A. Oesophagoskopiteknik

För inspektion av oesophagus har förf. efter försök med olika instrument stannat för ett 5 mm. bronkoskop av Jacksontyp. Djuren ha vid oesophagoskopin placerats i en kaninlåda med huvudet fritt. Som anästesi ha de erhållit 1 gm uretan per kilo kroppsvikt tillförd i 25 % lösning under rygghuden. Denna anästesi har varit tillräcklig för att genomföra oesophagoscopi men har ej varit djupare än att införande i svalget av instrument utlöst tuggnings- och sväljningsrörelser. Man har därför ej ansett det föreligga någon risk för aspiration av den saliv, som avsöndrats i tämligen riklig mängd då instrumentet införts i svalget. Lämpligaste tidpunkten för oesophagoscopi har visat sig vara c:a 2 timmar efter det narkosmedlet tillförts. Efter varje narkos ha djuren under den kalla årstiden förvarats inomhus c:a 1½ dygn. Påverkan av narkosen har i regel varat ungefär 1 dygn. Efter denna tid ha djuren börjat äta och kunnat hålla sig upprätta försåvitt de ej genom grav etskada, förgiftning eller dylikt rönt påverkan på allmäntillståndet.

I de flesta fall har oesophagoskopin gått lätt. Sedan man ställt in kaninens huvud i ett lämpligt läge, har man i samband med en sväljningsrörelse hos kaninen utan svårighet kunnat föra ned instrumentet i oesophagus. Det har givetvis ej kunnat undvikas att man någon gång fått ytliga epitelavskrapningar vid nedförande av instrumentet. Dessa ha i så fall skett i oesophagusingången medan man för de egentliga experimenten använt de nedre $\frac{2}{3}$ av oesophagus. Det kan vidare tänkas att man kunnat få epitel-läsioner då oesophagoskopet mött den fysiologiska förträngningen i bifurkationshöjd.

Förf. har gjort två serier kontrollförsök på oesophagoskopimetoden.

Fem djur (nr 78—82) ha sövts med uretan på vanligt sätt. Oesophagoskop har införts till c:a 15 cm. från tandraden. Oesopha-

gusväggen har inspekterats, i övrigt har ingen åtgärd vidtagits. Djuren ha ånyo oesophagoskoperats efter 4, 8 och 13 dagar. Djuren ha avlivats 14 dagar efter den första oesophagoskopin. Oesophagus och angränsande organ ha undersökts och mikroskopisk undersökning har gjorts av prov från väggen i oesophagusmunnen och i höjd med andra förträngningen. Man har varken vid oesophagoscopierna eller den makroskopiska och mikroskopiska undersökningen efter djurens avlivande funnit något patologiskt i oesophagusväggen. Man torde kunna påstå att oesophagoscopi i narkos ej medför några bestående förändringar i oesophagusväggen.

Den andra kontrollserien består av 3 djur (nr 92, 96 och 102). De ha efter sövning oesophagoskoperats. Man har därefter skariflerat slemhinnan lätt i andra förträngningen, ungefär i sådan utsträckning, som man kan tänka sig någon gång få vid oesophagoscopi. Djuren ha oesophagoskoperats efter 4 och 14 dagar. De ha därefter avlivats och oesophagus har undersökts makro- och mikroskopiskt. Det har visat sig att de ytliga läsionerna efter 4 dagar ej kunnat iakttagas i oesophagoskopet. Vid obduktion efter 14 dagar har man varken direkt eller i mikroskopet kunnat iakttaga något patologiskt.

Ytliga epitelskador i oesophagus läka sålunda snabbt och utan att kvarlämna bestående förändringar.

B. Etsmedlets applikation

Sedan förf. genom oesophagoscopi övertygat sig om att normala förhållanden rått i oesophagus har etsmedlet applicerats. Etsförsöket har gjorts i oesophagus' andra förträngning, 12—13 cm. från tandraden å medelstora kaniner. Härigenom har man avsiktligt gått ifrån försöket att efterlikna de vanliga etsskadorna hos människa, detta av flera skäl. Dels har man genom tillförsel genom oesophagoskop ansett sig ha största möjlighet att exakt dosera etsmedlet med hänsyn till dess lokala effekt i matstrupen. Dels har man velat anbringa etsmedlet ett stycke nedanför oesophagusingången. Vid försök med flyktiga etsmedel har det nämligen

visat sig att man, om de applicerats i eller strax nedom oesophagus-
gusingången, stundom fått ett larynxödem, som medfört försöks-
djurets död. Liknande tillstånd ha även iakttagits hos människa
(Lindwall)²⁹.

För att åstadkomma en etsskada av standardtyp har i huvudsak
2 olika metoder använts. I en del försök har förf. cirkulärt
toucherat oesophagusväggen i andra förträngningen med en bom-
ullsklädd portör, doppad i etsmedlet. I andra försök har etsmed-
let instillerats i oesophaguslumen genom en lång injektionsnål,
införd genom oesophagoskopet. Även i dessa fall har etsningen
anbringats i andra förträngningen. Genom den senare metoden
har doseringen av etsmedlet blivit mera exakt än genom touchering.
Detta förhållande belyses av tabell 1, som utvisar resultatet vid
etsförsök med natronlut enligt de båda metoderna.

Tabell 1.

Resultat av etsförsök i oesophagus hos kanin med natronlut i olika
koncentration genom touchering och instillation.

Touchering: NaOH konc. %	Antal djur	Ej etsskada	Etsskada
30	4		4
16,8	10	1	9
10,7	4	2	2
7,4	4	4	
3,84	2	2	
Instillation: NaOH konc. %			
16,8	2		2
8,5	1		1
7,4	2		2
3,84	8		8
1,96	9	8	1

Av tabellen framgår sålunda att touchering ger större spridning
inom serien, vilket medför minskad exakthet i de slutsatser som
kunna dragas av försöken.

Den förra metoden användes huvudsakligen under försöksseriens
första del. Den visade sig lämplig vid etsförsök med natronlut
medan man vid försök med svagare etsmedel fick för svaga och
osäkra etsskador. Man har därför vid dessa svagare etsmedel i
huvudsak arbetat med instillation.

Både vid touchering och instillation ha etsskadorna fått utbredning till större delar av oesophagusväggen än dem, som primärt berörts av etsmedlet. Man har i regel ej kunnat påvisa någon etsskada ovanför det ställe, där etsmedlet applicerats utom i de fall etsmedlet varit ett flyktigt ämne. I dessa senare fall ha förändringar iakttagits i larynx och trachea men ej med säkerhet i oesophagus' övre del. Såväl efter touchering som efter instillation ha förändringarna i akut skede i regel sträckt sig 6—8 cm. nedåt från etsstället, i regel ned till cardia. I de fall större mängd etsmedel instillerats ha givetvis förändringarna varit mera uttalade i nedre delen av oesophagus än i de försök där ringa mängd etsmedel använts.

C. Kontroll av oesophagusmotiliteten

Den normala oesophagusmotiliteten kan i försöken anses ha påverkats av 3 olika faktorer. För det första är det möjligt att oesophagusmuskulaturen ej arbetat normalt under uretannarkos i den form den använts här. För det andra kan oesophagusmotiliteten tänkas rubbad genom att ett oesophagoskop nedförts genom den övre sfinktern. För det tredje kan det tänkas att de kraftigt sura eller alkaliska ämnena, som nedförts i oesophagus, ha ändrat motiliteten och därmed området för etsskadans utbredning.

För att undersöka dessa förhållanden ha kontrollförsök under röntgengenomlysning utförts. Tekniken har varit följande: Tunnflytande röntgenkontrast har genom en kateter införts i bakre delen av munhålan på en vaken, normal kanin och man har på skärmen iakttagit, att kontrasten snabbt och fullständigt passerat ned i ventrikeln. *Nakamura* (1935)⁶³ uppger tiden för födans passage genom oesophagus hos en normal kanin till 1,4—2 sekunder. Passagehastigheten är sålunda större hos kanin än hos människa (tid c:a 7 sek.), vilket troligen sammanhänger med att kaninens egentliga muskellager helt utgöres av tvärstrimmig muskulatur.

Förf. har därefter instillerat kontrast i munhålan på en kanin i uretannarkos och därvid fått en passage till synes lika snabb och fullständig som hos den vakna kaninen. *Nakamura* har funnit att eter-kloroformnarkos ej verkar på motiliteten i kaninoesophagus.

Man har så fört ned ett oesophagoskop till andra förträngningen och samma tunnflytande kontrastmedel har instillerats. Även i detta fall har en snabb och fullständig passage ned i ventrikeln ägt rum. Kontrollförsök på vaken kanin har det ej varit möjligt genomföra.

Flytande kontrast har blandats med natronlut resp. saltsyra så att koncentrationen av etsmedlet blivit resp. 3,4 % och 17 %. Genom oesophagoskop har 1 ml. av dessa lösningar instillerats på var sin kanin, varefter oesophaguspassagen iakttagits. I båda fallen har passagen ned i ventrikeln varit snabb och fullständig och någon skillnad jämfört med kontrollförsöken har ej kunnat iakttagas.

En del författare ha uppgivit att man vid tillförsel av starka etsmedel i matstruben hos människan får en reflektorisk spasm i sfinktrarna (*Crowe*¹⁴, *Seiffert*⁶⁰, *Treer*⁶⁴). Andra uppge att man i stället får en atoni (*Beutel*⁶³). Vid här relaterade försök på kanin i uretannarkos ha dylika reaktioner ej kunnat iakttagas. Förf. har ej heller i något fall sett regurgitation av etsmedlet till övre delarna av oesophagus.

Endast 3 försöksserier om vardera 3 djur ha utförts. Försöket avser sålunda ej att giva något bidrag till frågan om oesophagusmotiliteten i olika situationer; förf. har endast velat försäkra sig om att ej okontrollerade reaktioner från oesophagusmuskulaturen kunnat förrycka resultatet av föreliggande undersökning.

D. Postoperativ kontroll

Försöksdjuren ha i senare delen av serien oesophagoskoperats 4 dagar efter etsförsöket. Vid denna tidpunkt har man stundom iakttagit små, ytliga slemhinneerosioner i oesophagusingången. Man kan ej med säkerhet avgöra om dessa småläsioner varit en följd av etsförsöket eller av det tidigare nedförandet av instrument i oesophagus. Då de snabbt läkt utan förändring av oesophagus-slemhinnan (jämför kontrolldjuren nr 92, 96 och 102) och sakna betydelse för föreliggande undersökning ha de ej registrerats.

Djuren ha i regel oesophagoskopierats ytterligare en eller flera gånger med växlande tidsintervall.

Försöksdjuren ha vidare underkastats viktkontroll, nödvändig för bestämmande av mängden narkosmedel vid varje oesophagoskopitillfälle. Vidare ha djurens allmäntillstånd iakttagits. Där emot ha de ej underkastats temperaturkontroll och blodprov, då dessa ej ansetts ha någon betydelse för de frågeställningar, undersökningen avsett lämna svar på.

Förf. har ej iakttagit någon påverkan på allmäntillståndet av de upprepade uretannarkoserna. Dock ha djur, som varit allmänpåverkade, ex. av en mediastinit i anslutning till en etsskada, troligen fått en snabbare försämring av sitt tillstånd efter förnyad narkos och oesophagoskopi.

Man har vid 2 tillfällen (djur nr 11 och 13) vid oesophagoskopi råkat få avsevärda läsioner i oesophagusväggen, vilken skada måste anses ha bidragit till djurens död.

E. Postmortemundersökning

Vid olika tidpunkter efter etsskadan ha försöksdjuren dödats, i regel genom insprutning av luft i marginalvenen å ena örat. Oesophagus och angränsande organ ha noggrant observerats och i flertalet fall har mikroskopisk undersökning av oesophagusväggen utförts. De kaniner som spontandött ha likaledes obducerats, varvid man sökt utröna dödsorsaken och tillvaratagit oesophagus och närbelägna organ för makro- och mikroskopisk undersökning.

Vid obduktionen har huden å halsens framsida och bröstet genomskurits. Bröstplåten har klippts loss och lyfts av. Efter delning av muskulaturen på halsen ha larynx, trakea och oesophagus jämte bröstorganen avlägsnats i sammanhang. Därvid har man registrerat eventuell missfärgning och exsudation i mediastinum och pleurae och eventuella perforationer i oesophagusväggen. Härefter har oesophagus klippts loss från trakea och övriga grannorgan, klippts upp på längden och noga inspekterats. Förändringar i väggen ha registrerats. För att underlätta orienteringen

vid provtagning för mikroskopisk undersökning ha matstrupens aktuella delar spänts ut och fästs på en korkplatta, varefter preparatet fixerats i 10 % formalin. Efter c:a ett dygn har i samråd med patolog lämpliga delar av oesophagusväggen skurits ut för mikroskopisk undersökning. Preparaten ha behandlats på det sätt, vederbörande patolog ansett lämpligt. I regel ha de paraffinbäddats, snittats och färgats med hämatoxylin och eosin. Patologen har därefter lämnat ett utlåtande över de bilder, som iakttagits.

VII. FAKTORER AV BETYDELSE FÖR ETSSKADAN

Den skada en etsning av oesophagusväggen ger, betingas av flera faktorer, framför allt etsmedlets natur, koncentration och mängd, tiden för dess inverkan, oesophaguslemhinnans tillstånd vid tidpunkten för etsningen samt eventuell infektion i oesophagusväggen efter etsförsöket.

A. Etsmedlets natur

Etsmedlets natur är av avgörande betydelse. De viktigaste etsmedlen, som förekomma i kliniska material, tillhöra syra- och basgrupperna. Det föreligger en bestämd skillnad i dessa etsmedels verkan då de komma i kontakt med oesophagusväggen. Alkaliskadorna gå på djupet. Vävnaden blir mjuk och ödematös och hindrar ej diffusion av etsmedlet ut i djupare lager. Det är sålunda ej ovanligt att lutskadorna omfatta hela oesophagusväggen jämte den luckra bindväven i oesophagus' omgivning. Vid syraskadorna får man i stället en koagulationsnekros med etsskorpa, som delvis stoppar etsmedlets vidare framfart. Dessa skador omfatta mera sällan yttre muskellager och adventitia (*Markow*⁴⁸). Som regel får man vid skador med starka syror en påverkan på allmäntillståndet, eventuellt shock. Förgiftningssymptomen dominera, de lokala etsskadorna träda mera i bakgrunden (*Markow*⁴⁸, *Riecher*²⁰, *Starck*⁶⁶ m. fl.).

Syrors och alkaliers styrka är rent kemiskt beroende på deras dissociationsgrad, mängden fria H- resp. OH-joner. Ur denna synpunkt räknar man med starka och svaga syror och baser. Till de starka syrorna hänförs mineralsyrorna saltsyra, svavelsyra och salpetersyra. Till de starka baserna räknar man natronlut och kalilut. Till svaga syror räknar man de organiska syrorna, som

t. ex. ättiksyra. Svaga baser äro bl. a. ammoniak, soda och pottaska. I senare tid ha tvätt- och rengöringsmedel av annat slag kommit att spela en allt större roll såsom etsmedel för oesophagus (*Struben*²⁵, *Leegaard*¹², *Qvist*²⁷); de äro alkaliska ämnen, en del starka, en del svaga. I en del material över etsskador finner man ämnen, som i högre grad verka genom förgiftning av organismen än genom sin etseffekt, t. ex. fenol, lysol, silvernitrat, sublimat (*Sangiovanni*³⁸, *Aikman*⁶⁷, *Uhde*²²).

Föreliggande experimentella undersökning omfattar de etsmedel, som äro vanligast förekommande i ett kliniskt material, sammanställt från Göteborg (*Lindwall* 1949²⁹).

Etsskadematerialet framgår av tabell 2.

Tabell 2.

Etssmedlen i etsskadematerial från Göteborg (*Lindwall* 1949).

Etssmedel	Antal fall
Ättiksyra	33
Ammoniak	12
Lut	11
Saltsyra	8
Svavelsyra	5
Soda	5
Tvättmedel	5
Okända eller osäkra etsmedel	23
Summa	102

Med utgångspunkt från detta material ha etsförsök på kaniner utförts. För utarbetande av metodiken och prövandet av vissa terapeutiska åtgärder har förf. använt natronlut, då detta etsmedel ansetts vara det mest pålitliga etsskade- och strikturframkallande medlet. Till följd härav överväga lutetsförsöken i antal. Det experimentella etsförsöksmaterialet framgår av tabell 3.

B. Etsmedlets koncentration

En annan faktor, som spelar roll för uppkomsten av en etsskada är etsmedlets koncentration. Då etsmedlet verkar på oesophagusväggen genom sin mängd fria H- eller OH-joner har man anled-

Tabell 3.

Antal etsförsök i kaninoesophagus med olika etsmedel.

Etsmedel	Antal försök
Natronlut.....	58
Ättiksyra.....	28
Soda.....	9
Persil (tvättmedel).....	5
Ammoniak.....	8
Saltsyra.....	6
Svavelsyra.....	6
Summa etsförsök	120

ning vänta att åtminstone lutetsskadornas djup är proportionellt mot etsmedlets koncentration; vid syraskadorna kan man ej påräkna ett lika enkelt samband då koagulationen av vävnaderna kan sätta stopp för skadans djupgående. Vid den experimentella undersökningen har förf. i grova drag sökt titrera ut vilken koncentration av etsmedlet, som varit nödvändig för framkallande av 1) etsskada i oesophagus, 2) eventuell striktur samt 3) en dödande etsskada.

C. Mängden tillfört etsmedel

Den erforderliga koncentrationen hänger samman med en annan faktor, nämligen mängden tillfört etsmedel. Man har sökt utröna om en lägre koncentration av etsmedlet kunnat kompenseras genom en ökad mängd och vidare resultat av etsskador med mycket små mängder.

D. Tiden för etsmedlets inverkan

Den fjärde faktor, som anses spela roll för hur svårartad etsskadan skall bli är den tid, under vilken etsmedlet i outspätt skick får tillfälle inverka på en enskild del av oesophagusväggen. Här införas flera faktorer, som ej låta sig exakt beräknas.

Etsmedlet spädes mer eller mindre hastigt ut genom nedsväld saliv eller genom regurgiterat ventrikelinnehåll. I kaninens oeso-

phagus finnas inga slemkörtlar. I detta avseende föreligger en skillnad mellan kanin och människa. Den senare har i sin oesophagus tämligen rikligt med körtlar. Dessa avsöndra slem, som dels i viss mån täcker väggen och skyddar den mot etsskada och dels späder ut etsmedlet.

Genom en kräkningsreflex kan större eller mindre del av etsmedlet kastas ut ur oesophagus. Man kan få en spasm någonstades inom oesophagusväggen, som gör att etsmedlet längre tid i outspätt skick kvarhålles inom viss del av oesophagus. Man kan få en reflektorisk atoni i oesophaguskulaturen med påföljd att etsmedlet snabbt passerar ned i ventrikeln. Man kan sålunda få svåra etsskador i ventrikeln utan att oesophagus visar mera betydande etsskada (*Jancowich*⁴⁷, *Sangiovanni*⁵⁸, *Dohnanyi*⁶⁸, *Minatani & Zeu*⁶⁹, *Boikan & Singer*⁷⁰, *Vinson & Harrington*⁷¹, *Biering*⁷⁹). Detta är särskilt fallet med de starka mineralsyrorna. De ge under sin snabba passage genom oesophagus endast en ytlig koagulationsnekros, medan de i ventrikeln, där de få stanna längre, kunna ge svåra väggförändringar.

Dessa faktorer låta sig ej varieras och kunna ej exakt beräknas, varför man i föreliggande undersökning ej tagit hänsyn till dem. Förf. har endast genom ovannämnda undersökning under kontroll vid röntgengenomlysning velat övertyga sig om att ej mera avsevärda motilitetsrubbningsar uppstå genom narkos, införande av oesophagoskop eller tillförsel av etsmedel i oesophagus.

I ett avseende har man sökt att mera exakt påverka tiden för etsmedlets inverkan på oesophagusväggen, nämligen genom att olika tid efter etsningen tillföra ett neutraliserande medel. Avsikten har varit att söka bestämma den terapeutiska effekten av neutralisationen.

E. Oesophagusslemhinnans tillstånd vid tidpunkten för etsningen

Det kan ej undvikas att man vid införande av instrument i oesophagus någon gång får ytliga epitelavskrapningar i slemhinnan. Det är ej säkert man märker dessa små läsioner. Åtminstone hos

människa förekommer det dessutom ej sällan att man har mer eller mindre tillfälliga ulcerationer i oesophagusslemhinnan.

Med utgångspunkt från *Friedenwald, Feldmann & Zimms*⁵⁰ tidigare refererade undersökning kan man tänka sig möjligheten av att etseffekten blir annorlunda om etsmedlet träffar en läsion. Av intresse i detta sammanhang är även *Humbergers*⁵² påpekande av att tuberkulos i oesophagus endast drabbar personer, som ha något ömtåligt ställe i sin oesophagusslemhinna (striktur, ulcus, divertikel).

För att bilda sig en uppfattning i denna fråga har författaren gjort en försöksserie, där slemhinnan i oesophagus skarifierats, varefter etsmedlet instillerats mot det läderade stället. Etsskadorna ha på vanligt sätt undersökts. Försöksserien har därefter jämförts dels med försök med samma etsmedel å oskadade djur och dels med den kontrollserie, i vilken det visats att skarifikationssår i oesophagus läkt snabbt och utan bestående förändringar.

F. Infektion i oesophagusväggen efter etsningen

Från vissa håll har det framhållits att förruttnelseprocessen i födoämnen, som fastna i ettsåret, samt därav betingad infektion förlänga läkningsförloppet och öka tendensen till strikturbildning i oesophagus (*Treer & Falta*⁷³, *Hoag*⁷⁴, *Heatly*⁷⁵). För att undvika denna komplikation föreslå dessa författare att man gör tidig gastrostomi och tillför patienten föda genom denna till dess såret i oesophagus är läkt. Andra forskare anse att den tidiga gastrostomin befrämjar uppkomsten av svåra strikturer (*Vinson*⁷⁶, *Lotheissen*²⁴, *Drash-Woodward*⁷⁷).

Författaren avsåg ursprungligen att försöka utreda denna fråga experimentellt men de tekniska svårigheterna ha gjort det omöjligt att få fram en beviskraftig försöksserie.

*Wiethe*⁷⁸ anser att strikturbildningen helt och hållet beror på infektionen. Efter epitelskadan uppstår en infektion i oesophagusväggens djupare lager med åtföljande granulationsbildning. Han behandlar sina etsskadefall enbart med penicillin utan sondering. Han beskriver 4 fall av etsskada i oesophagus som läkt

utan spår till stenosis med denna metod. Han uppger dock ej etsmedlets natur. *Wiethe* uppger att man i oesophagus har både grampositiva och gramnegativa bakterier.

*Markow*⁴⁵ anger att infektionen i oesophagus till större delen betingas av grampositiva kokker. *Jancowich*⁴⁷ har funnit baciller och grampositiva stavar i etssår.

En del försöksdjur i föreliggande serier ha tillförts penicillin i avsikt att studera dettas inflytande på mortalitet och strikturtendens.

VIII. KONCENTRATION OCH MÄNGD AV ANVÄNDA ETSMEDEL

Första delen av undersökningen söker klargöra hur hög koncentration och hur stor mängd av olika etsmedel som är nödvändig för att framkalla en ettskada i oesophagusväggen.

Som ovan framhållits har förf. dels använt sig av touchering och dels av instillation. Den förstnämnda metoden har huvudsakligen kommit till användning vid försöken med natronlut då det i regel visat sig omöjligt få djuren att överleva verkliga ettskador, framkallade genom instillation av natronlut. Vid försök med övriga etsmedel har instillation varit regel; endast enstaka toucheringsförsök ha gjorts. Instillationsmetoden har föredragits då man härigenom kunnat exakt beräkna mängden tillfört etsmedel.

Förf. har vid försöken med olika etsmedel utgått från de koncentrationer av ämnet, i vilka det förekommer i *Svenska Farmakopén*⁸⁰. Koncentrationen är här uttryckt i molaritet. Dessa tal ha med hjälp av tabeller transformerats i viktsprocent. Detta är förklaringen till de ofta ojämna siffrorna. Vid vissa etsmedel har man utgått från andra "naturliga" koncentrationer, t. ex. de, som förekomma i handelspreparat. Vissa etsmedel ha använts i lösningar, mättade vid viss temperatur, t. ex. soda. Man har i regel nöjt sig med undersökning med här ovan nämnda koncentrationer av etsmedlen. Endast beträffande natronlut har man gjort en möjligast exakt titrering av den koncentration av etsmedlet, som är nödvändig för att framkalla en ettskada.

Vid instillationsförsöken har förf. arbetat med mängder mellan $\frac{1}{2}$ och 3 ml. Man har ej velat gå lägre än $\frac{1}{2}$ ml. då man ansett detta vara den minsta mängd, som med säkerhet kunnat administreras någorlunda exakt och spridas cirkulärt i oesophagus. Instillation av 3 ml. har endast använts i ett fåtal fall. Förf. har med så stor mängd etsmedel i flera fall fått starka förgiftningssymptom

och påverkan på andra organ än oesophagus. Samma förhållande gäller i vissa fall beträffande etsmedel i mängd 2 och 1 ml. Huvudparten av instillationsförsöken äro utförda med $\frac{1}{2}$ ml. etsmedel.

A. Effekten av natronlut

Toucherings- och instillationsförsöken redovisas var för sig.

1. Touchering med natronlut

24 försöksdjur ha etsats genom cirkulär touchering i oesophagus med natronlut (tabell 4).

Tabell 4.

Resultat av touchering med natronlut i olika koncentration i oesophagus hos kanin.

NaOH konc. %	Antal djur	Ej etsskada	Etsskada
30	4		4
16,8	10	1	9
10,7	4	2	2
7,4	4	4	
3,84	2	2	

Samtliga djur, som etsats med 30 % natronlut ha fått etsskador. Intet av de djur, som etsats med 3,84 % och 7,4 % natronlut har fått etsskador. För de djur, som etsats med 16,8 % och 10,7 % natronlut ha resultaten växlat. Dessa djur redovisas i tabell 5.

Med 10,7 % NaOH har man sålunda i halva antalet försök fått etsskador, med 16,8 % NaOH i 9 försök av 10. 10,7 % NaOH är sålunda den svagaste lut, med vilken förf. lyckats åstadkomma etsskador genom touchering av oesophagusväggen.

Bestämmandet av etsmedlets mängd är i dessa fall osäker, vilket kan förklara svårigheten att fastställa en exakt gräns beträffande koncentrationen.

Vid undersökning i oesophagoskop har man i de fall etsskada uppstått funnit en smetigt belagd ulceration cirkulärt i oesophagus på platsen för etsningen. Förändringen har i regel sträckt sig ett stycke nedåt. Etsskadans utbredning nedåt har ej exakt kunnat iakttagas då man ej velat pressa oesophagoskopet förbi det skadade

Tabell 5.

Oesophagoscopi- och sektionsfynd efter touchering med 16,8 % och 10,7 % NaOH i oesophagus hos kanin.

Djur nr	NaOH konc. %	Oesophago- skopi efter ant. dagar	Fynd	Sektion eft. ant. dagar	Fynd	
					makr.	mikr.
6	16,8	6 d.	etsskada			
		22 d.	striktur	42 d.	striktur	ärr
7	16,8	6 d.	etsskada	8 d.	etsskada	etsskada
11	16,8			2 d.	„	„
13	16,8			3 d.	„	„
21	16,8	9 d.	„			
		28 d.	striktur	28 d.	striktur	ärr
23	16,8	7 d.	normalt			
		28 d.	„	28 d.	normalt	
49	16,8	13 d.	etsskada			
		30 d.	striktur			
		100 d.	„	100 d.	striktur	ärr
50	16,8	14 d.	etsskada			
		29 d.	striktur			
		100 d.	„	100 d.	„	„
95	16,8	4 d.	etsskada			
		14 d.	„			
		25 d.	striktur	25 d.	„	„
100	16,8	4 d.	etsskada			
		17 d.	„			
		25 d.	„			
		32 d.	o säkert	32 d.	ärr	ärr
8	10,7	12 d.	normalt			
		32 d.	„			
		120 d.	„	240 d.	normalt	
9	10,7			20 d.	striktur	ärr
10	10,7	6 d.	„			
		110 d.	„			
12	10,7			3 d.	etsskada	etsskada

stället. Förändringarna i nedre delen av oesophagus ha först försvunnit, varefter ulcerationerna på etsstället läkt med ärrbildning i oesophagusväggen.

I de fall man ej lyckats framkalla etsskada har man ej funnit några förändringar.

2. Instillation av natronlut

Förf. har gjort 22 försök med instillation av natronlut i oesophagus. Resultaten av dessa försök framgå av tabell 6.

Tabell 6.

Resultat av instillation av natronlut i olika koncentration i oesophagus hos kanin.

NaOH konc. %	NaOH mängd ml.	Antal djur	Ej etsskada	Etsskada
16,8	3	2		2
8,5	3	1		1
7,4	1	2		2
3,84	2	2		2
3,84	1	2		2
3,84	$\frac{3}{4}$	1		1
3,84	$\frac{1}{2}$	3		3
1,96	2	4	4	
1,96	1	5	4	1

Man finner sålunda en väl markerad gräns. Etsförsök med 3,84 % (1-mol.) eller starkare natronlut ger etsskada i samtliga fall. 1,96 % ($\frac{1}{2}$ -mol.) natronlut ger ej etsskada (undantag ett fall).

Samtliga djur, som etsats med 3,84 % eller starkare natronlut ha dött av sin etsskada, varför skadan noggrant kunnat observeras vid patologisk-anatomisk undersökning. I de fall försöksdjuret levat några dagar efter etsförsöket har förf. i regel också gjort oesophagoscopi och därigenom kunnat övertyga sig om förhållanden av en etsskada. Denna har varit dödande redan i så liten mängd av etsmedlet som $\frac{1}{2}$ ml.

Etsskadan har i oesophagoskopet framträtt såsom en cirkulär smetigt belagd ulceration. Vid obduktion har man funnit väggen i nedre delen av oesophagus missfärgad, gelatinös, sönderfallande. Ofta har man funnit komplikationer från mediastinum. Vid mikroskopisk undersökning har iakttagits att nekrosen omfattat större delen av muskellagret. Mucosa och submucosa ha i stor utsträckning varit avstötta.

De 9 försöksdjur, som etsats med 1,96 % natronlut, redovisas i tabell 7.

Tabell 7.

Oesophagoscopi- och sektionsfynd efter instillation av 1,96 % NaOH i oesophagus hos kanin.

Djur nr	NaOH mängd ml.	Oesophagoscopi efter antal dagar	Fynd	Sektion efter antal dagar	Fynd	
					makr.	mikr.
31	2	9 d.	norm.			
88	2	4 d.	"			
		14 d.	"	14 d.	norm.	norm.
115	2	4 d.	"			
		14 d.	"			
		19 d.	"	19 d.	"	"
116	2	4 d.	"			
		14 d.	"			
		19 d.	"	19 d.	"	"
51	1	14 d.	"			
		42 d.	"			
		90 d.	"	90 d.	"	"
52	1	4 d.	"			
		17 d.	"			
		42 d.	"	42 d.	"	"
53	1	4 d.	"			
		17 d.	"			
		42 d.	"	42 d.	"	"
54	1	4 d.	etsskada	5 d.	etsskada	etsskada
89	1	4 d.	norm.			
		14 d.	"	14 d.	norm.	norm.

Hos 8 av försöksdjuren har förf. ej funnit någon etsskada. Djur nr 54 betecknar ett undantag. Vid oesophagoscopi 4 dagar efter etsförsöket fann man en cirkulär etsskada. Djuret dog dagen därpå och fyndet bekräftades vid obduktion.

Möjligen kan denna oregelbundenhet i försöksserien förklaras genom en ofrivillig excoriation i oesophagusslemhinnan i samband med etsförsöket (jämför sammanställningen av etsförsök efter skarifikation av oesophagusslemhinnan).

De övriga djuren ha oesophagoskoperats vid växlande tidpunkter. Förf. har ej vid något tillfälle iakttagit verklig etsskada med ulcerationer eller granulationer. Obduktion har ej visat några patologiska förändringar i oesophagusväggen. Mikroskopisk undersökning har ej visat någon ökad bindvävsinlagring i oesophagusväggen.

Som typ för denna grupp lämnas försöksprotokoll för djur nr 88.

1949 1/II Kanin, vit, 2500 gm kl. 12.50 10 ml. uretan kl. 16.10 oesophagoskopi: *instillation av 2 ml. 1,96 % NaOH.*

5/II 2300 gm kl. 8.55 9 ml. uretan, kl. 11.10 oesophagoskopi: inga ulcerationer att se.

15/II 2500 gm kl. 8.20 10 ml. uretan, kl. 11.45 oesophagoskopi: intet patol.

Avlivad. Sektion: oesophagus jämte omgivning u. a.

Mikr. und.: normal bild.

Man har vid dessa försök ej fått etsskada trots att man använt 1 resp. 2 ml. av etsmedlet. Vid etsförsöken med 3,84 % natronlut fick man redan med $\frac{1}{2}$ ml. en dödande etsskada. Inom de gränser förf. här arbetat med tycks sålunda koncentrationen av etsmedlet vara ensamt avgörande.

B. Effekten av ättiksyra

Etsförsök med ättiksyra ha utförts i 22 fall. Försöken ha utförts med ättiksyra i de koncentrationer, som förekomma i Svenska Farmakopéns preparat, 5-molar = 29 % och 17-molar = 96 % (isättika). Försök ha dessutom utförts med den koncentrerade ättiksyra = tjugodubbel matättika, som förekommer i handeln. Detta preparat innehåller 50 % ättiksyra. Ett försök har utförts med 12 % ättiksyra. Som jämförelse kan nämnas att s. k. hushållsättika är c:a 3 %-ig och s. k. inläggningsättika c:a 6 %-ig.

Endast 3 försök ha utförts med *touchering* av oesophagusväggen, ett med 50 % och 2 med 96 % ättiksyra. I det förstnämnda fallet fick man ingen etsskada (djur nr 16). I de båda sistnämnda fick man etsskada (djur nr 19 och 24).

Instillation av ättiksyra

Huvudparten av etsförsöken med ättiksyra (19 st.) äro utförda genom instillation av etsmedlet (tabell 8).

Flera försöksdjur ha dött av komplikationer från luftvägarna innan etsskadan läkt.

Tabell 8.

Oesophagoskopi- och sektionsfynd efter instillation
av ättiksyra i olika koncentration
i oesophagus hos kanin.

Djur nr	Etsmedlets		Oesophago- skopi efter ant. dagar	Fynd	Sektion efter ant. dagar	Fynd	
	konc. %	mängd ml.				makt.	mikr.
30	96	2			1 timme	etsskada	
73	96	1			2 dagar	”	etsskada
40	96	1/2	9 dagar	etsskada		”	etsskada
			26 ”	”			
			130 ”	normalt	130 ”	ärr	ärr
55	96	1/2	4 ”	etsskada	4 ”	etsskada	etsskada
56	96	1/2	4 ”	”			
			14 ”	normalt	26 ”	”	”
57	96	1/2	4 ”	etsskada			
			14 ”	”			
			39 ”	normalt	39 ”	ej ärr	ej ärr
122	96	1/2			1 ”	etsskada	etsskada
123	96	1/2	4 ”	etsskada			
			13 ”	”	17 ”	ärr	ärr
74	50	1	4 ”	”			
			14 ”	”			
			24 ”	”			
			32 ”	normalt	32 ”	ej ärr	ej ärr
90	50	1/2	4 ”	etsskada	6 ”	etsskada	etsskada
91	50	1/2	4 ”	”			
			14 ”	”			
			28 ”	normalt	28 ”	ej ärr	ej ärr
97	50	1/2	4 ”	etsskada			
			14 ”	”			
			24 ”	”			
			32 ”	normalt	32 ”	”	”
104	50	1/2	4 ”	etsskada			
			14 ”	”			
			28 ”	normalt	28 ”	”	”
112	50	1/2	4 ”	etsskada			
			14 ”	”			
			22 ”	normalt			
			29 ”	”	29 ”	”	”
34	29	2	7 ”	”			
94	29	1/2	4 ”	”			
			14 ”	”	14 ”	normalt	normalt
109	29	1/2	4 ”	”			
			14 ”	”			
			21 ”	”	21 ”	”	”
110	29	1/2	4 ”	”			
			14 ”	”			
			21 ”	”	21 ”	”	”
32	12	2	9 ”	”			

Ättiksyran är flyktig och ger vid inhalation ett retningstillstånd i luftvägarna (*Lindwall*²⁹ 1949). Vid kaninförsök är retningen i luftvägarna starkare ju större den instillerade mängden ättiksyra är. Vid instillation i oesophagus av 2 ml. och 1 ml. ättiksyra i hög koncentration har förf. sett kraftiga larynxödem. Även vid instillation av så ringa mängd som $\frac{1}{2}$ ml. har man stundom fått larynxödem. Vid ett tillfälle har man fått ett dödande larynxödem efter instillation av 3 ml. 3 % ättiksyra. Retningstillståndet i luftvägarna tycks vidare disponera för uppkomsten av bronkit och pneumonier i det senare förloppet.

Man finner ofta svåra förändringar i larynx och trachea medan oesophagus ovanför instillationsstället är intakt. Man har därför inga hållpunkter för att etsmedlet genom kräkning har kommit i direkt beröring med slemhinnan i luftvägarna. Förändringarna i oesophagusväggen äro ej av den natur, att man kan tänka sig att ättiksyran trängt genom oesophagotrachealväggen och därigenom åstadkommit ödem i den senare. Man måste tänka sig att de ättiksyreångor, som stiga upp ur oesophagus inhaleras och ge förändringar i luftvägarna.

Det är bekant, att sura lösningar, som någon tid lämnas i kontakt med tunga metaller, ur dessa kunna lösa ut metalljoner, som göra lösningen toxisk (*Lundqvist, Löfgren, Persson, Sjögren* 1948)³¹. Bland annat framkallas kraftiga ödem genom injektion av en dylik vätska. Detta förhållande har beaktats vid försöken. Sura lösningar ha sålunda ej dragits upp i sprutan förrän omedelbart (< 1 min.) före användandet.

De flesta instillationsförsöken äro utförda med $\frac{1}{2}$ ml. ättiksyra.

I samtliga försök med 96 % och 50 % ättiksyra har förf. kunnat framkalla etsskada i oesophagusväggen. Det har i alla fallen varit en verklig etsskada. De första dagarna har man sett en etsskorpa. Då denna stötts av har man funnit ulcerationer och granulationer. Förändringarna ha även vid instillation av så ringa mängd som $\frac{1}{2}$ ml. ättiksyra sträckt sig från applikationsstället 6—8 cm. nedåt, i regel till cardia. I de fall djuren överlevt har skadan läkt, långsammast på det ställe mot vilket instillationen skett.

Med 29 % och 12 % ättiksyra har man i dessa försök ej lyckats framkalla etsskada. Slemhinnan har i dessa fall ej vid något tillfälle visat ulcerationer. Mikroskopisk undersökning har ej visat några förändringar.

C. Effekten av soda

Den vanliga kristallsoda har formeln $\text{Na}_2\text{CO}_3 + 10 \text{H}_2\text{O}$. På grund av den stora mängden kristallvatten innehåller denna soda ej mera än 35 % ren natriumkarbonat. Det finns också för tekniskt bruk soda, som i mindre eller högre grad befriats från sitt kristallvatten (kalcinerad soda). Vattenhalten i dessa preparat växlar starkt. Svenska Farmakopén anger för *Natrii carbonas siccatus* 74—85 % Na_2CO_3 .

Kristallsoda är den i hushållsbruk vanligast förekommande och författaren har vid sina försök utgått från denna. I 15° vatten ger den en c:a 18 % lösning. Vid c:a 34° smälter den i sitt eget kristallvatten och bildar då en c:a 35 % lösning. Man kan ej åstadkomma starkare lösning än 35 %-ig av kristallsoda.

Sammanlagt ha 9 försök med soda utförts. I ett fall (djur nr 16) placerades ett stycke kristallsoda i oesophagus hos en kanin. Vid oesophagoscopi efter 7 dagar och efter 32 dagar kunde ingen etsskada påvisas. Då man vid denna försöksteknik utom förut nämnda faktorer är beroende av hur snabbt och fullständigt sodan löses (kaninen saknar slemkörtlar i sin oesophagus), har förf. i de övriga försöken arbetat med lösningar.

Två försök ha utförts genom instillation av 18 % sodalösning (djur nr 60 och 61). Vid oesophagoscopi efter 4 dagar och 28 dagar fann man intet patol. i oesophagus, inga tecken till etsskada.

Sex försök ha utförts genom instillation av 35 % sodalösning (tabell 9).

I samtliga fall har förf. lyckats framkalla etsskada i oesophagus. Skadan har först tett sig såsom en smetigt belagd ulceration, därefter som ett granulerande sår. Processen har därpå läkt.

Tabell 9.

Oesophagoskopi- och sektionfynd efter instillation av 35 % soda-lösning i oesophagus hos kanin.

Djur nr	Etsmedlets mängd ml.	Oesophago- skopi efter antal dagar	Fynd	Sektion efter antal dagar	Fynd	
					makr.	mikr.
41	1	9 dagar	etsskada			
		26 "	normalt			
		120 "	"	120 dagar	ej ärr	ej ärr
71	1	4 "	etsskada			
		11 "	"	13 "	"	"
108	1	4 "	"			
		14 "	normalt			
		21 "	"	21 "	"	"
64	1/2	4 "	etsskada			
		18 "	normalt			
		35 "	"			
		50 "	"	50 "	"	"
65	1/2	4 "	etsskada	5 "	etsskada	etsskada
85	1/2	4 "	"			
		14 "	normalt			
		21 "	"	21 "	ej ärr	ej ärr

D. Effekten av tvättmedel

Tvätt- och rengöringsmedel äro oftast alkaliska ämnen. Natron-lut, soda, såpa och tvål äro de äldsta och mest använda. I en mängd av de fabriksframställda tvätt- och rengöringsmedel, som nu finnas i marknaden, ingå även andra alkaliska ämnen såsom natriummetasilikat, trinatriumfosfat och natriumhexametafosfat. Av dessa äro metasilikat och trinatriumfosfat något mera alkaliska än en lösning med samma vikt-% kalcinerad soda⁸².

Såsom exempel på tvättmedel har valts Persil, vari bland annat metasilikat ingår.

Med detta ämne har utförts 5 etsförsök, 2 av mättad persillösning, beredd av c:a 15° vatten och 3 med mättad persillösning, beredd av c:a 35° vatten (tabell 10).

I samtliga försök har instillation av Persil givit upphov till etsskador i oesophagus. Vid första observationen har etsskadan tett sig såsom en smetigt belagd ulceration. Den har via ett granulationsstadium läkt.

Tabell 10.

Oesophagoskopi- och sektionsfynd efter instillation av mättad persilllösning i oesophagus hos kanin.

Djur nr	Etsmedlets mängd löst i 35° vatten	Oesophagoskopi efter antal dagar	Fynd	Sektion efter antal dagar	Fynd	
					makr.	mikr.
62	1 ml	4 dagar	etsskada			
		18 "	"			
		35 "	normalt	35 dagar	ej ärr	ej ärr
63	1 ml	4 "	etsskada			
		18 "	"			
		35 "	normalt	50 "	"	"
98	1 ml	4 "	etsskada			
		14 "	normalt			
		21 "	"	21 "	"	"
	löst i 15° vatten					
58	1 ml	4 "	etsskada			
		28 "	normalt			
59	1 ml	4 "	etsskada			
		28 "	normalt			

E. Effekten av ammoniak

Ammoniak förekommer i *Svenska Farmakopén* endast i form av 8,8 % (5-mol.) lösning. Den i öppna handeln saluförda ammoniaklösningen uppges vara c:a 10 %-ig, alltså tämligen överensstämmande med preparatet i *Svenska Farmakopén*. I *Norska Farmakopén* finnes dessutom en 24 %-ig (13-mol.) lösning.

Etsförsök ha utförts med 8,8 % och 24 % ammoniaklösning.

2 *toucheringsförsök* ha utförts, ett med vardera lösningen. Vid oesophagoskopi efter en vecka och sektion efter 28 dagar fann man inga tecken till etsskada i oesophagus (djur nr 17 och 18).

6 försök ha gjorts genom *instillation* (tabell 11).

Med såväl 8,8 % som 24 % ammoniak har det lyckats förf. framkalla etsskador i kaninens oesophagus. Etsskadorna ha vid oesophagoskopi tett sig såsom smetigt belagda sår. Obduktion vid en tidpunkt då etsskadan ännu ej var läkt (två fall) visade en ytlig etsskada. Vid mikroskopisk undersökning sträckte sig nekrosen endast ned till submucosan.

Tabell 11.

Oesophagoskopi- och sektionsfynd efter instillation av ammoniak i olika koncentration i oesophagus hos kanin.

Djur nr	Etsmedlets		Oesophago- skopi efter ant. dagar	Fynd	Sektion eft. antal dagar	Fynd	
	konc. %	mängd ml.				makr.	mikr.
44	24	1/2	17 dagar	etsskada			
			50 "	normalt			
			120 "	"	120 dagar	ej ärr	ej ärr
69	24	1/2	4 "	etsskada			
			28 "	normalt	28 "	"	"
72	8,8	1			3 "	etsskada	etsskada
99	8,8	1	4 "	etsskada			
			14 "	normalt			
			21 "	"	21 "	ej ärr	ej ärr
117	8,8	1	4 "	etsskada			
			14 "	normalt			
			21 "	"	21 "	"	"
126	8,8	1	4 "	etsskada	4 "	etsskada	etsskada

Ammoniak är liksom ättiksyra ett flyktigt etsmedel och ger därför relativt stark påverkan på larynx- och trachealslemhinnan. Liksom vid försöken med ättiksyra kan man ej tillföra etsmedel i stor mängd emedan försöksdjuret i så fall går under i komplikation från luftvägarna.

F. Effekten av starka mineralsyror

Saltsyra förekommer i *Svenska Farmakopén*⁸⁰ i en 31 % (10-mol.), en 17 % (5-mol.) och en 7 % (2-mol.) lösning. Etsförsök ha utförts huvudsakligen med den 31 % lösningen. Ett försök har utförts med 17 % lösning.

Svavelsyra förekommer i *Svenska Farmakopén* i en 95 % (18-mol.) och en 9 % (1-mol.) lösning. Svavelsyran har en stark giftverkan och den letala dosen av ämnet är tämligen låg. På grund härav har förf. avstått från försök med den 95 % lösningen och i stället valt att använda en 44 % (6-mol.) lösning. Ett försök är utfört med den 9 % lösningen.

Ett *toucheringsförsök* har utförts med 31 % HCl och ett med 44 % H₂SO₄. I båda försöken fann man vid oesophagoskopi

efter 7 dagar och 28 dagar och vid sektion efter 28 dagar inga tecken till etsskada eller ärrbildning (försöksdjur 20 och 22). Med hänsyn till att man ej tycktes få etsskada med denna metod, övergick man till instillationsförsök.

10 försök äro utförda genom *instillation* av etsmedlet, 5 med saltsyra och 5 med svavelsyra (tabell 12).

Tabell 12.

Oesophagoskopi- och sektionsfynd efter instillation av starka mineralsyror i olika konc. och mängd i oesophagus hos kanin.

Djur nr	Etsmedlets		Oesophago- skopi efter ant. dagar	Fynd	Sektion efter antal dagar	Fynd	
	konc. %	mängd ml.				makr.	mikr.
<i>Saltsyra:</i>							
26	3I	3			1 timme	Ej ulc.	
70	3I	1/2	4 dagar	Ej ulc.			
			60 "	" ärr	60 dagar	" ärr	Ej ärr
124	3I	1/2	4 "	" ulc.			
			17 "	" ärr	17 "	" "	" "
128	3I	1/2	4 "	" ulc.			
			17 "	" ärr	17 "	" "	" "
45	17	1/2	16 "	" "			
			120 "	" "	120 "	" "	
<i>Svavelsyra:</i>							
42	44	1/2			2 "	" ulc.	" ulc.
48	44	1/2	14 "	" "			
			42 "	" "			
			90 "	" "	90 "	" ärr	" ärr
125	44	1/2	4 "	" ulc.			
			17 "	" ärr	17 "	" "	" "
127	44	1/2			2 "	" ulc.	" ulc.
36	9	1/2	9 "	" ulc.			
			25 "	" ärr			

Vid oesophagoskopi de första dagarna efter etsförsöket har förf. i flera fall funnit ett kraftigt ödem i oesophagusväggen men vid intet tillfälle någon ulceration. I 3 försök fann man vid sektion efter resp. 2, 17 och 17 dagar beläggningar på oesophagusväggen (försöksdjur 42, 124 och 128). Etsmedel var i första försöket 44 % H_2SO_4 och i de båda senare 31 % HCl . Beläggnigen kunde i alla 3 fallen lätt skrapas bort från väggen och man fann under beläggnigen slemhinnan tillsynes hel. Vid mikroskopisk undersökning har man ej heller kunnat påvisa någon ulceration.

Ödemet har i de flesta fall ej kunnat påvisas efter 2 veckor. Efter denna tid har man ej funnit några patologiska förändringar vid makroskopisk undersökning av oesophagusväggen. Vid mikroskopisk undersökning har ej påvisats ulceration eller ärrbildning.

Vid försök med saltsyra föreligger samma risk för komplikationer från luftvägarna som vid försök med ättiksyra och ammoniak. Ett av försöksdjuren har dött i larynxödem.

Man har vid försöken med saltsyra och svavelsyra iakttagit samma försiktighetsmått som vid ättiksyreförsöken för att undvika att metalljoner från sprutans metalledar lösts i etsmedlet.

Sammanfattning

Etsförsök ha utförts genom touchering och instillation i oesophagus. Den förra metoden har huvudsakligen använts vid försök med natronlut; den senare vid försök med samtliga här prövade etsmedel.

Det har lyckats författaren att framkalla etsskador i kaninens oesophagus med natronlut, ättiksyra, soda, Persil (såsom exponent för tvättmedel) samt ammoniak. Det har ej lyckats att framkalla etsskador av ulcusnatur med saltsyra och svavelsyra.

Vid undersökning av den för etsning nödvändiga koncentrationen vid instillationsmetoden har man funnit att natronlut ger etskada i konc. 3,84 % men ej i 1,96 %, ättiksyra i konc. 50 % men ej 29 %, soda i konc. 35 % men ej i 18 %, Persil i lösning, som mättats vid 35° och vid 15° samt ammoniak i 8,8 %-ig lösning.

IX. FÖRÄNDRINGAR I OESOPHAGUS- VÄGGEN GENOM ANVÄNDA ETSMEDEL

I föregående avsnitt har behandlats möjligheterna att med olika etsmedel framkalla etsskada i oesophagus hos kanin. I den nu följande avdelningen avser förf. att klargöra hur etsskadorna efter olika etsmedel framstå och hurudan deras fortsatta utveckling blir.

A. Etsskador efter olika etsmedel

I 79 av försöken har det lyckats förf. att framkalla etsskada i oesophagus. I 49 försök har man ej iakttagit etsskada av den typ, som definierats på sid. 22. 62 etsskador äro framkallade genom instillation av och 17 genom touching med etsmedlet.

Efter *instillation* av etsmedel har skadan i regel omfattat oesophagusväggen i hela dess utsträckning från etsstället ned till cardia. Etsskadan har dock varit starkast uttalad på det ställe, där etsmedlet applicerats och perforationerna vid lutskadorna ha varit belägna här.

Även efter *touchering* av oesophagusväggen med etsmedel har man i regel fått skada i väggen nedanför etsstället, dock ej så omfattande som vid instillationsförsöken.

1. Oesophagoskopifynd

Vid undersökning i oesophagoskop under första veckan efter etsningen har förf. kunnat se en viss skillnad i bilden mellan de försök, där etsskadan framkallats av ett alkaliskt ämne och där den framkallats av en syra. Vid alkalietsskador har man funnit en ulceration belagd med var, fibrin och födoämnesrester. Syra-

etsskadan har tett sig som en etsskorpa, oesophagusväggen har varit tämligen fast och hård. Sedan nekroser och etsskorpor stötts av har man i båda fallen funnit granulerande sår. Bilden i detta stadium har varit tämligen lika vare sig skadan varit framkallad av alkali eller syra. Man har i detta skede i oesophagoskopet ej heller kunnat med säkerhet avgöra huruvida skadan varit framkallad av ett starkt eller ett svagt etsmedel.

2. Patologisk-anatomiskt fynd

I de fall man fått tillfälle göra patologisk-anatomisk undersökning under den tid etsskadan bestått, har man funnit betydande skillnad i skador efter olika etsmedel.

Etsskadorna efter instillation av natronlut ha ofta framträtt redan då man dissekerat loss oesophagus från omgivningen. I en del försök har man haft utbildad mediastinit, eventuellt med genombrott av oesophagusväggen. I andra fall har oesophagusväggen varit missfärgad och gelatinös. Den har varit synnerligen skör och brustit vid minsta påfrestning. Vid mikroskopisk undersökning har man funnit, att etsskadan gått ned i muskelskiktet och helt eller delvis förstört detsamma. För att illustrera detta förhållande återges försöksprotokoll å djur nr 35.

1946 25/11 Kanin, svart 2500 gm kl. 16.15 10 ml. uretan. Kl. 17.30 Oesophagoscopi: instillation av 1 ml. 3,84 % NaOH c:a 13 cm. från tandraden.

3/12 Djuret spontandött. Vikt 1850 gm.

Sektion: mediastinum i mellersta delen av thorax genomdränkt av var. Oesophagus visar på baksidan ungefär i bifurkationshöjd en perforation i väggen. Diffus etsskada från etsstället ned till cardia. Väggen är mycket skör, brister då man tar i den med pincett.

Mikr. und.: grav etsskada med nekros av större delen av muskellagret. (Fig. 3.)

Etsskadorna efter instillation av ättiksyra, soda, Persil och ammoniak ha förefallit ungefär lika fränsett att ättiksyreskadorna haft en etsskorpa. Man har funnit nekros i väggens ytligaste lager, eventuellt med defekter i slemhinnan så att muskellagret legat blottat. Vid en del av försöken med isättika har nekrosen på en del ställen trängt ned i det inre muskelskiktet. Från oeso-



Fig. 3. Grav etsskada i kaninoesophagus med nekros i mucosa, submucosa och större delen av muskelskiktet.

phagus ytersida har man ej kunnat iakttaga skadan. Väggens hållfasthet har ej varit märkbart nedsatt. Vid mikroskopisk undersökning har man funnit nekros i mucosa och submucosa, vid en del isättikskador även i det innersta muskellagret. Resultatet belyses av följande protokoll:

Försöksdjur 55.

1948 19/11 Kanin, vit med svarta fläckar, 2750 gm kl. 14 11 ml. uretan.

Kl. 16.10 Oesophagoscopi: $\frac{1}{2}$ ml. 96 % ättiksyra instilleras.

23/11 2150 gm. Död genom olyckshändelse (fall från höjd).

Sektion: ingen mediastinit. Oesophagus yttre u. a. Cirkulär etsskorpa i oesophagus från etsstället ned till cardia. Mikr. und.: ödem i och ställvis destruktion av mucosa, muscularis mucosæ och submucosa. Muskelskiktet u. a.

Försöksdjur 65.

1949 3/1 Kanin, grå, 2500 gm kl. 19.35 10 ml. uretan.

Kl. 22 Oesophagoscopi: instillation av $\frac{1}{2}$ ml. 35 % sodalösning.

7/1 2200 gm kl. 21.10 9 ml. uretan. Kl. 22.35 Oesophagoscopi: kraftigt ödem från etsstället nedåt. Ulceration med smetiga beläggningar.

8/1 Död i infektion subkutant på buksidan.

Sektion: oesophagusväggen rodnad, svullen med cirkulär beläggning och epitelskada från etsstället ett stycke nedåt. Nekrosen går ej ned till muskelskiktet.

Mikr. und.: ödem i väggen. Epitelet borta flerstädes. Ingen destruktions av muskelskiktet, obetydlig skada i submucosa.

Försöksdjur 126.

1950 9/1 Kanin, vit, 2000 gm kl. 12.10 8 ml. uretan.

Kl. 13.25 Oesophagoscopi: *instillation av 1 ml. 8,8 % ammoniak.*

13/1 1950 gm kl. 18.35 8 ml. uretan.

Kl. 20.40 Oesophagoscopi: ulceration på etsstället, mest på framsidan, ej cirkulärt.

Avlivad.

Sektion: ett par långsgående upp till 4 mm breda ulcerationer i oesophagus på etsstället och därnedanför. Skadan ej cirkulär. Mikr. und.: nekros av mucosa och submucosa. Leukocytinfiltration i inre muskellagret. (Fig. 4.)

Förf. har ej lyckats framkalla etsskador genom *instillation av starka mineralsyror*. Man har blott funnit ödem i väggen samt i ett par fall en etsskorpa, som legat på slemhinnan. Mikroskopisk undersökning har visat ödem och lätta degenerativa förändringar i muskulaturen men ingen destruktions av epitelskiktet. Slemhinnan har sålunda varit hel.

Typfall: försöksdjur 127.

1949 29/12 Kanin, svart 3100 gm kl. 12.35 12 ml. uretan.

Kl. 14.05 Oesophagoscopi: *instillation av 1/2 ml. 44 % svavelsyra.*

31/12 Död i intoxication?

Sektion visar en beläggning cirkulärt i nedre delen av oesophagus. Under beläggningen finnes slemhinnan kvar.

Mikr. und.: lätt ödem i epitel och submucosa. Epitelet är kvar överallt. Hornbildning på epitelet.

Etsskadorna efter *touchering med natronlut* ha i regel ej medfört perforation av oesophagusväggen. I övrigt ha de liknat instillationsskadorna på de områden av väggen som skadats. Mikroskopisk undersökning har visat djupgående destruktions av muskellagret.

Försöksdjur nr 7 visar skadans typ.

1945 4/7 Kanin, vit, 2400 gm kl. 18.30 9 1/2 ml. uretan.

Kl. 22 Oesophagoscopi: *touchering med 16,8 % NaOH* 13 cm. från tandraden. Mjuk kateter nr 10 nedlägges.

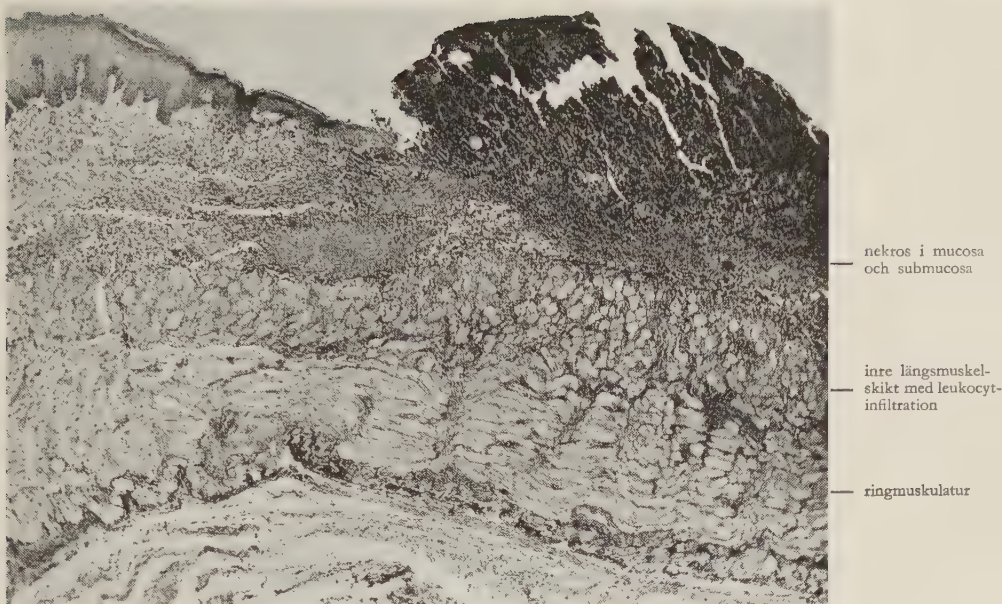


Fig. 4. Ytlig etsskada i kaninoesophagus med nekros i mucosa och submucosa samt leukocytinfiltration i inre muskellagret.

10/7 1800 gm kl. 16 7 ml. uretan.

Kl. 18 Oesophagoskopi: ordentlig etsskada med cirkulära beläggningar och ulcerationer. Ny kateter.

12/7 Död.

Sektion: grav förstöring av oesophagusväggen från etsstället 6—7 cm. nedåt. Ingen perforation av väggen men ökad vätska i mediastinum. Mikr. und.: grav etsskada. Mucosa, submucosa och muscularis saknas praktiskt taget.

Sammanfattningsvis kan sägas att förf. funnit 3 grader av etseffekter. *Lutetsskadorna* ha hänsynslöst gått på djupet med destruktion av muskelskiktet och eventuell perforation av väggen. Skadorna med *ättiksyra*, *soda*, *Persil* och *ammoniak* ha medfört förstöring av mucosa, submucosa och muscularis mucosæ men ha i regel gjort halt vid det egentliga muskelskiktet. *Saltsyra* och *svavelsyra* ha bildat sina koagulationsnekroser i ytligaste delen av epitelet och sålunda ej givit upphov till sår.

B. Det vidare förloppet efter etsförsöket

När det gäller att följa den fortsatta utvecklingen efter etsförsöket har förf. delat in materialet i 3 huvudgrupper:

- 1) försök som vid slutundersökning ej visat ärrbildning i oesophagusväggen,
- 2) försök som resulterat i ärrbildning,
- 3) försök där etsskadan i oesophagus medfört försöksdjurets död.

Det finns dessutom åtskilliga försöksdjur, som företett etsskada i oesophagus men som dött av annan orsak än denna etsskada eller som avlivats.

1. Försök, som vid slutundersökning ej visat ärrbildning i oesophagusväggen

Denna avdelning består av dels sådana försök, där man ej vare sig endoskopiskt eller patologiskt-anatomiskt påvisat etsskada och dels sådana, där man i oesophagoskop påvisat etsskada och denna läkt utan ärrbildning.

a. Försöksdjur, hos vilka etsskada ej iakttagits.

I 41 försök har förf. ej vid något tillfälle varken i oesophagoskop eller patologiskt-anatomiskt iakttagit någon etsskada av den typ, som definierats på sid. 22 (tabell 13).

Utanför tabellen tillkommer försök nr 16, där soda i substans placerades i oesophagus. Oesophagoskopi efter 7 och 32 dagar och sektion efter 32 dagar visade intet patologiskt.

Vidare tillkommer försök nr 46, där förf. efter etsförsök med 3,84 % NaOH tillförde ättiksyra i neutraliserande syfte och härigenom lyckades förhindra etsskada.

Förloppet har i de flesta försöken följts genom oesophagoskopier. I 32 av de 41 försöken ha djuren dödats och obducerats. Förf. har ej funnit några förändringar i oesophagus' omgivning.

Vid uppklippning har oesophagusväggen synt normal. I 3 försök har man funnit en beläggning på väggen och under denna ett ogenombrutet epitel (etsning med saltsyra och svavelsyra). I 24 försök har förf. låtit undersöka oesophagusväggen mikroskopiskt. Inga tecken till etsskada eller ärrbildning har iakttagits. Undersökningen har ägt rum 0—240 dagar efter etsförsöket.

Tabell 13.

Försöksdjur, hos vilka man ej iakttagit etsskada.

I. *Toucheringsförsök.*

Djur nr	Etsmedlets konc. %	Oesophagoscopi efter antal dagar	Sektion efter antal dagar	Mikroskopisk undersökn.
<i>Natronlut 9 st.</i>				
23	16,8	7 dagar		
		28 "		
8	10,7	12 "		
		32 "		
		120 "	240 dagar	
10	10,7	6 "		
		110 "		
5	7,4	5 "		
86	7,4	4 "		
		14 "	14 "	norm.
93	7,4	4 "		
		14 "	14 "	"
106	7,4	4 "		
		17 "		
		22 "	22 "	"
4	3,84	6 "		
87	3,84	4 "		
		14 "	14 "	"
<i>Ättiksyra 1 st.</i>				
15	50	7 "		
		32 "	32 "	"
<i>Ammoniak 2 st.</i>				
17	24	7 "		
		32 "	32 "	"
18	8,8	7 "		
		32 "	32 "	"
<i>Saltsyra 1 st.</i>				
20	31	7 "		
		29 "	29 "	
<i>Svavelsyra 1 st.</i>				
22	44	7 "		
		28 "	28 "	"

(forts.)

II. *Instillationsförsök*

(Tabell 13, forts.)

Djur nr	Etsmedlets		Oesophagoskopi efter antal dagar	Sektion efter antal dagar	Mikroskopisk undersökn.
	konc. %	mängd ml.			
Natronlut 8 st.					
31	1,96	2	9 dagar		
88	1,96	2	4 "		
			14 "	14 dagar	norm.
115	1,96	2	4 "		
			14 "		
			19 "	19 "	"
116	1,96	2	4 "		
			14 "		
			19 "	19 "	"
51	1,96	1	15 "		
			42 "		
			90 "	90 "	
52	1,96	1	4 "		
			17 "		
			42 "	42 "	"
53	1,96	1	4 "		
			17 "		
			42 "	42 "	"
89	1,96	1	4 "		
			14 "	14 "	"
Ättiksyra 5 st.					
34	29	2	7 "		
94	29	1/2	4 "		
			14 "	14 "	"
109	29	1/2	4 "		
			14 "		
			21 "	21 "	"
110	29	1/2	4 "		
			14 "		
			21 "	21 "	"
32	12	2	9 "		
Soda 2 st.					
60	18	1/2	4 "		
			28 "		
61	18	1/2	4 "		
			28 "		
Saltsyra 5 st.					
26	31	3		1 timme	"
70	31	1/2	4 "		
			60 "	60 dagar	"
124	31	1/2	4 "		
			17 "	17 "	"
128	31	1/2	4 "		
			17 "	17 "	"
45	17	1/2	16 "		
			120 "	120 "	"

(forts.)

(Tabell 13 forts.)

Djur nr	Etsmedlets		Oesophagoskopi efter antal dagar	Sektion efter antal dagar	Mikroskopisk undersökn.
	konc. %	mängd ml.			
<i>Svavelsyra 5 st.</i>					
42	44	1/2		2 dagar	norm.
48	44	1/2	14 dagar		
			42 "		
			90 "	90 "	"
125	44	1/2	4 "		
			17 "	17 "	"
127	44	1/2		2 "	"
36	9	1/2	9 "		
			25 "		

Serien belyses genom försöksprotokoll på djur 115:

1949 29/11 Kanin, vit, 2400 gm kl. 11.25 10 ml. uretan.

Kl. 12.45 Oesophagoskopi: 2 ml. 1,96 % NaOH instilleras 13 cm. från tandraden.

3/12 2300 gm kl. 11.15 9 ml. uretan.

Kl. 12.50 skopi: ingen säker förändring i oesophagusslemhinnan.

12/12 2350 gm kl. 18.45 8 ml. uretan.

Kl. 20.45 skopi: intet patol. att se.

17/12 2300 gm kl. 16.45 9 ml. uretan.

Kl. 18.40 skopi: intet patol.

Avlivad.

Sektion: oesophagus och dess omgivning u. a.

Mikr. und.: normal oesophagusvägg.

Sammanfattning: Denna grupp omfattar sålunda sådana djur, där etsförsöket ej givit upphov till någon egentlig etsskada i oesophagusväggen. Man finner i denna grupp dels etsmedel (NaOH, CH₃COOH, Na₂CO₃) i så låg koncentration, att de ej förmå skada oesophagusväggen, dels de starka mineralsyrorna, med vilka förf. ej lyckats framkalla etsskada i kaninoesophagus.

b. *Försöksdjur, hos vilka iakttagits etsskada i oesophagus, vilken läkt utan ärrbildning.*

I 21 försök har förf. vid oesophagoskopi efter etsförsöket iakttagit etsskada medan man vid senare oesophagoskopier och vid sektion funnit normal oesophagusvägg. Samtliga försök äro utförda genom *instillation* av etsmedel. Försöken äro sammanställda i tabell 14.

Tabell 14.

Försöksdjur, hos vilka iakttagits etsskada i oesophagus, vilken läkt utan ärrbildning.

Djur nr	Etsmedlets		Oesophago- skopi efter an- tal dagar	Fynd	Sektion efter antal dagar	Fynd	
	konc. %	mängd ml.				makr.	mikr.
Ättiksyra 7 st.							
74	50	1/2	4 dagar	etsskada			
			14 "	"			
			24 "	"			
			32 "	normalt	32 dagar	ej ärr	ej ärr
91	50	1/2	4 "	etsskada			
			14 "	"			
			28 "	normalt	28 "	"	"
97	50	1/2	4 "	etsskada			
			14 "	"			
			24 "	"			
			32 "	normalt	32 "	"	"
104	50	1/2	4 "	etsskada			
			14 "	"			
			28 "	normalt	28 "	"	"
112	50	1/2	4 "	etsskada			
			14 "	"			
			21 "	normalt			
			28 "	"	28 "	"	"
120	50	1/2	4 "	etsskada			
			14 "	"			
			21 "	normalt	21 "	"	"
121	50	1/2	4 "	etsskada			
			14 "	normalt	18 "	"	"
Soda 5 st.							
41	35	I	9 "	etsskada			
			26 "	normalt			
			120 "	"	120 "	"	"
71	35	I	4 "	etsskada			
			11 "	"	13 "	"	"
108	35	I	4 "	"			
			14 "	normalt			
			21 "	"	21 "	"	"
64	35	1/2	4 "	etsskada			
			18 "	"			
			35 "	"			
			50 "	normalt	50 "	"	"
85	35	1/2	4 "	etsskada			
			14 "	normalt			
			21 "	"	21 "	"	"
Persil 5 st.							
62	löst vid 35°	I	4 "	etsskada			
			18 "	"			
			35 "	normalt	35 "	"	"
63	"	I	4 "	etsskada			
			18 "	"			
			35 "	normalt	50 "	"	"

(Tabell 14 forts.)

Djur nr	Etsmedlets		Oesophago- skopi efter an- tal dagar	Fynd	Sektion efter antal dagar	Fynd	
	konc. %	mängd ml.				makr.	mikr.
98	löst vid 35°	I	4 dagar 14 ” 21 ”	etsskada normalt ”	21 dagar	ej ärr	ej ärr
58	löst vid 15°	I	4 ” 28 ”	etsskada normalt			
59	”	I	4 ” 28 ”	etsskada normalt			
<i>Ammoniak 4 st.</i>							
44	24	1/2	17 ” 50 ” 120 ”	etsskada normalt ”	120 ”	”	”
69	24	1/2	4 ” 28 ”	etsskada normalt			
99	8,8	I	4 ” 14 ” 21 ”	etsskada normalt ”	21 ”	”	”
117	8,8	I	4 ” 14 ” 21 ”	etsskada normalt ”			

Vid den första observationen, som i regel gjorts 4 dagar efter etsförsöket, har förf. i ättiksyrefallen funnit etsskorpa, i de övriga smetiga ulcerationer. Försöksdjuren ha följts med oesophagoskopier. Man har emellertid ej vågat göra dylika ofta då ingreppet inneburit en påfrestning på försöksdjuret. Man har därför svårt att bilda sig någon uppfattning om läkningstiden för etsskadorna. De glesa observationerna göra det omöjligt att bearbeta materialet ur denna synpunkt. En blick i tabellen upplyser dock om att synnerligen stora differenser föreligga även då det gäller skador som avsetts vara identiska. Försöksprotokoll nr 64 och 97 få representera denna grupp av försök.

Försöksdjur 64.

1949 3/1 Kanin, grå med svart nos, 2850 gm.

Kl. 19.30 11 ml. uretan. Kl. 21.55 Oesophagoskopi:

instillation av 1/2 ml. 35 % sodalösning (13 cm. från tandraden).

7/1 2750 gm kl. 21.05 11 ml uretan. Kl. 22.50 Oesophagoskopi: rodnat och ödematöst från etsstället och nedåt. Smetigt belagd ulceration där etsskadan anbringats.

21/1 3000 gm kl. 13.40 12 ml. uretan. Kl. 16.10 Oesophagoskopi: rodnad, svullen slemhinna. Små granulerande sår på gamla etsstället.

7/2 2800 gm kl. 19 11 ml. uretan. Kl. 20.30 Oesophagoscopi: ets-skadan ännu ej läkt. Litet granulerande sår på etsstället.

23/2 2900 gm kl. 18.20 12 ml. uretan. Kl. 22 Oesophagoscopi: intet säkert patol.

Dödad. Sektion: intet säkert patol. i oesophagus eller dess omgivning. Mikr. und.: ingen säker bindvävsökning i väggen.

Försöksdjur 97.

1949 4/11 Kanin, vit, 2800 gm kl. 9.55 8 ml. uretan.

Kl. 12.05 Oesophagoscopi: $\frac{1}{2}$ ml. 50 % CH_3COOH instilleras.

8/11 2800 gm kl. 9.20 8 ml. uretan.

Kl. 11.05 Oesophagoscopi: cirkulär etsskada med beläggning och etsskorpa på etsstället.

18/11 2200 gm kl. 14.20 9 ml. uretan.

Kl. 17.45 Oesophagoscopi: liten ulceration på etsstället, ej cirkulär.

28/11 2400 gm kl. 11.45 10 ml. uretan.

Kl. 13.45 Oesophagoscopi: fortfarande granulerande sår på etsstället.

5/12 2600 gm kl. 13 10 ml. uretan.

Kl. 17 Oesophagoscopi: o patol.

Avlivad.

Sektion: intet patol. i oesophagus eller dess omgivning. Mikr. unders: normal oesophagusvägg.

I 19 av försöken är obduktion utförd. Förf. har ej funnit några perioesophageala förändringar. Oesophagus har såväl utifrån som inifrån visat sig vara utan patologiska förändringar. Vid den mikroskopiska undersökningen har ingen ökad bindvävsinlagring i oesophagusväggen kunnat påvisas.

Sammanfattning. Man har här en hel rad etsskador med verkliga ulcerationer i oesophagusväggen, vilka läkt utan att efterlämna ärr. Inom denna grupp finner man ättiksyra, soda, Persil och ammoniak representerade, alltså samma etsmedel, som tidigare visat sig skada mucosa och submucosa men respektera det egentliga muskellagret. Etsskador med natronlut äro ej representerade i denna serie.

2. Försök som resulterat i ärrbildning

I 16 försök har den etsskada man åstadkommit i kaninens oesophagus läkt med ärrbildning i oesophagusväggen. Dessa försök äro sammanställda i tabell 15.

Tabell 15.

Försöksdjur, hos vilka etsskadan i oesophagus
läkt med ärrbildning.

Djur nr	Etsmedlets		Oesophago- skopi efter an- tal dagar	Fynd	Sektion efter antal dagar	Fynd	
	konc. %	mängd ml.				makr.	mikr.
Toucheringsförsök med natronlut, 7 st.							
6	16,8		6 dagar	etsskada			
			21 "	striktur	42 dagar	striktur	ärr
21	16,8		9 "	etsskada			
			28 "	striktur	28 "	"	"
49	16,8		13 "	etsskada			
			30 "	striktur			
			100 "	"	100 "	"	"
50	16,8		14 "	etsskada			
			30 "	striktur			
			100 "	"	100 "	"	"
95	16,8		4 "	etsskada			
			14 "	"			
			25 "	ärr	25 "	ärr	"
100	16,8		4 "	etsskada			
			17 "	"			
			25 "	"			
			32 "	normalt	32 "	"	"
9	10,7				20 "	striktur	"
Instillationsförsök med natronlut, 6 st.							
66	3,84 neutr.	1/2	4 "	etsskada			
			29 "	striktur	29 "	striktur	ärr
101	3,84 neutr.	1/2	4 "	etsskada			
			14 "	"			
			21 "	ärr			
			28 "	"	28 "	ärr	"
114	3,84 neutr.	1/2	4 "	etsskada			
			14 "	"			
			21 "	"			
			28 "	"			
			37 "	striktur	37 "	striktur	"
84	1,96 läsion	I	4 "	etsskada			
			14 "	striktur			
			21 "	"	21 "	"	"
107	1,96 läsion	I	4 "	etsskada			
			15 "	"			
			24 "	normalt			
			31 "	"	31 "	ej synl. ärr	"
111	1,96 läsion	I	4 "	etsskada			
			14 "	"			
			23 "	normalt			
			29 "	"	29 "	ärr	"

(Tabell 15 forts.)

Djur nr	Etsmedlets		Oesophago- skopi efter an- tal dagar	Fynd	Sektion efter antal dagar	Fynd	
	konc. %	mängd ml.				makr.	mikr.
Instillationsförsök med ättiksyra, 3 st.							
40	96	1/2	9 dagar	etsskada			
			26 "	"			
			130 "	normalt	130 dagar	ärr	ärr
123	96	1/2	4 "	etsskada			
			14 "	"	18 "	"	"
105	50	1/2	4 "	"			
	läsion		15 "	"			
			27 "	"	34 "	striktur	"

I försök 66, 101 och 114 har man efter etsningen sökt neutralisera skadan genom tillförsel av ättiksyra.

I försök 84, 107, 111 och 105 har man läderat oesophaguslemhinnan före etsningen.

Sju av försöken äro utförda genom touchering med etsmedlet. Nio äro utförda genom instillation. Etsmedlet har i 13 försök varit natronlut och i de tre återstående ättiksyra. Försöken med instillation av natronlut ha utförts antingen med 3,84 %-ig lösning, varvid man sökt neutralisera etsningen genom tillförsel av ättiksyra eller med 1,96 %-ig NaOH efter läsion av oesophagusväggen. Dessa åtgärder framgå av tabellen. Etsskadan har i 15 försök observerats i oesophagoskop. I försök nr 9 gjordes ej oesophagoskopi innan strikturen utbildats, då man ville lämna oesophagus helt i fred efter etsningen.

I tabellen har använts uttrycken ärr och striktur för att beteckna det slutliga tillståndet i oesophagusväggen. För att en ärrbildning skall ge upphov till striktur fordras att den är tvärgående och omfattar hela eller större delen av oesophagus' circumferens. Man har vid etsförsöken strävat efter att få cirkulära skador med cirkulär ärrbildning.

I 6 försök har man fått små ärr i oesophagusväggen, vilka endast omfattat en liten del av omkretsen. De ha ej medfört någon strikturering. I 3 försök har man ej iakttagit dem vid oesophagoskopi medan man vid obduktion tydligt sett en vit ärrbildning i oesophagusväggen. Ärret har varit beläget på platsen för etsningen.

Etsmedlet har varit i 2 fall touchering med 16,8 % NaOH, i ett fall $\frac{1}{2}$ ml. 3,84 % NaOH, vilken neutraliserats efter 2 min. med ättiksyra, i ett fall 1 ml. 1,96 % NaOH, där oesophagusslemhinnan före etsförsöket avsiktligt läderats, och i två fall $\frac{1}{2}$ ml. 96 % CH_3COOH . Neutralisations- och läsionsförsöken redovisas senare. I ett försök har man ej ens vid granskning av den uppklippta oesophagus sett något patologiskt medan den mikroskopiska undersökningen visat ökad mängd bindväv i submucosan jämte nedväxning av densamma i muskelskiktet.

I 9 försök har ärrbildningen varit cirkulär och genom bindvävskrumpning har striktur utbildats. I dessa fall har det ej vållat någon svårighet att iakttaga förändringen i oesophaguskop.

I 3 försök (nr 6, 49 och 105) har oesophagus varit säckformigt utspänd ovanför strikturen, och man har vid sektionen kunnat registrera en förändring redan innan man öppnat oesophagus. Vid sektionen i övriga fall har strikturen ej observerats förrän vid uppklippning av oesophagus.

I 7 försök har strikturen varit c:a 1 mm bred, lineär och annulär. I 2 försök (nr 105 och 114) har man funnit en tubulär striktur, i förra fallet c:a $\frac{1}{2}$ cm. lång, i senare fallet 5—6 cm. lång.

Etsmedel vid strikturerna har varit i 4 fall touchering med 16,8 % NaOH, i ett fall touchering med 10,7 % NaOH, i 2 fall instillation av 3,84 % NaOH, där skadan neutraliserats med ättiksyra 2—5 min. efter etsförsöket, i ett fall instillation av 1,96 % NaOH, där oesophagusslemhinnan avsiktligt läderats före etsförsöket och i ett fall 50 % CH_3COOH efter slemhinne-läsion.

Vid mikroskopisk undersökning av ärren har förf. funnit ökad mängd bindväv i submucosa och muskellager, i en del fall har bindväven i submucosan skjutit utlöpare ned i muskellagret. Slemhinna och submucosa, som i normala fall synnerligen lätt lossna från muskellagret, ha i dessa fall suttit fast. Muskellagret har i en del fall varit reducerat som uttryck för nekros i samband med etsningen men i intet fall har påvisats total defekt av muskellagret.

Endast i 2 fall har man på kanin lyckats reproducera den tubulära strikturformen, som är vanlig efter etsskador i oesophagus hos människa. Möjligen beror detta på att kaninens oesophagusvägg är tämligen tunn. Man vet att det för ärrbildning av denna

typ fordras en omfattande destruktion av oesophagus' muskelskikt. De försöksdjur, hos vilka man framkallat en så grav etsskada, ha i regel avlidit av sin skada.

Exempel:

Försöksdjur 50.

1948 15/9 Kanin, svart med vita fläckar, 4350 gm.

Kl. 19 17 ml. uretan.

Kl. 21.30 Oesophagoscopi: *touchering med 16,8 % NaOH* 14 cm. från tandraden. Penicillin 10.000 $\times$ 3 8 dagar.

29/9 4200 gm kl. 19.15 17 ml. uretan.

Kl. 20.20 Oesophagoscopi: cirkulär etsskada med smetig beläggning, starkast baktill.

14/10 4400 gm kl. 18.15 12 ml. uretan.

Kl. 20.30 Oesophagoscopi: 13—14 cm. från tandraden en måttlig cirkulär striktur. Oesophagoskopet passerar.

21/12 4900 gm kl. 19.25 20 ml. uretan.

Kl. 21.45 Oesophagoscopi: striktur på 14 cm. djup. Skopet passerar ej. Dödad.

Sektion: måttlig, cirkulär, lineär striktur.

Oesophagusväggen i övrigt u. a. Oesophagus' omgivning u. a.

Strikturen kan ej iakttagas från oesophagus' yttersida.

Mikr. und.: rikligt bindvävsstråk ned i muskelskiktet.

Försöksdjur 66.

1949 25/1 Kanin, grå, agraff vä. öra, 2300 gm.

kl. 16.45 9 ml. uretan.

Kl. 19.20 Oesophagoscopi: *instillation av 1/2 ml. 3,84 % NaOH* 13 cm. från tandraden. Kl. 19.22 för att neutralisera instillation av 2 ml. 3 % ättiksyra.

29/1 2000 gm kl. 10.30 8 ml. uretan.

Kl. 12 Oesophagoscopi: rodnad och små lättblödande granulationer på etsstället.

23/2 1850 gm kl. 18.50 7 1/2 ml. uretan.

Kl. 22 Oesophagoscopi: cirkulär striktur på 13—14 cm. djup.

Dödad.

Sektion: ytlig, cirkulär, mm-bred striktur.

Oesophagusväggen i övrigt och omgivningen u. a.

Mikr. und.: vid strikturen är muskulaturen delvis förstörd. Rikligt med bindväv. (Fig. 5.)

Försöksdjur 105.

1949 8/11 Kanin, grå, 2850 gm kl. 17 11 ml. uretan.

Kl. 20.30 Oesophagoscopi: skarifikation av slemhinnan på 13 cm. djup, *instillation av 1/2 ml. 50 % ättiksyra*.

12/11 2100 gm kl. 9.15 8 ml. uretan.

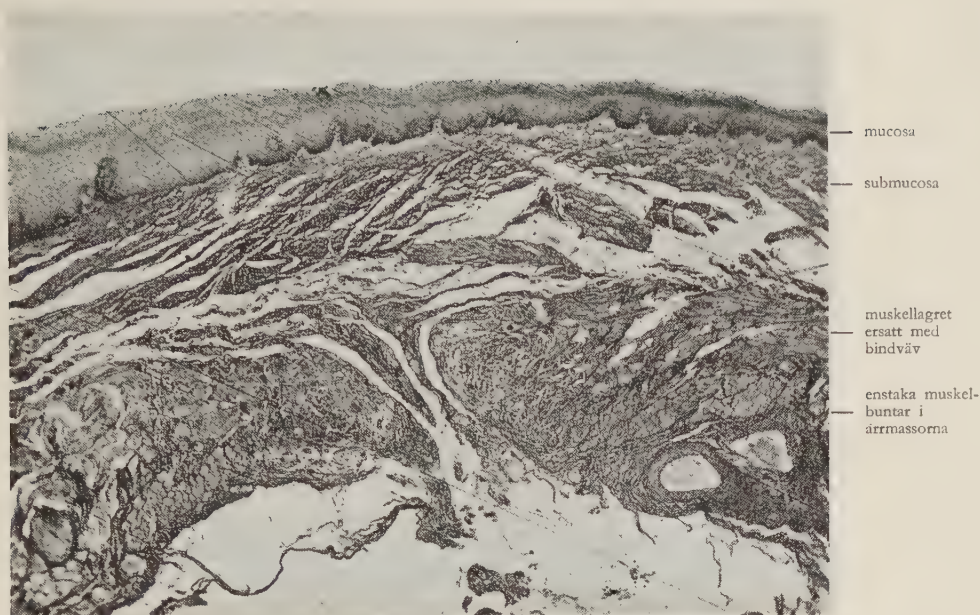


Fig. 5. Striktur i oesophagus hos kanin, där muskellagret nästan helt ersatts av bindväv.

Kl. 11.30 Oesophagoscopi: cirkulär etsskorpa från etsstället och nedåt. 23/11 2100 gm kl. 12.20 8 ml. uretan.

Kl. 14.30 Oesophagoscopi: cirkulär etsskada med beläggning och granulationer.

5/12 2150 gm kl. 13.15 9 ml. uretan.

Kl. 17.20 Oesophagoscopi: fortfarande cirkulär etsskada med beläggning och granulationer.

12/12 1850 gm. Död i bronkopneumoni.

Sektion: oesophagus i och strax ovan etsområdet utspänd av föda. Vid uppklippning finner man en $\frac{1}{2}$ cm. lång stenosis och där ovanför oesophagusväggen grov, rodnad och irriterad. På ett litet område är skadan ej epitelialiserad.

Mikr. und.: stark bindvävsökning i submucosan och det inte longitudinella muskelskiktet. På ett ställe går bindväven genom nästan hela muskellagret.

Sammanfattningsvis kan man säga att touchering med natronlut visat sig vara den säkraste metoden att framkalla ärrbildning i oesophagus hos kanin. Även ättiksyra har under vissa betingelser kunnat ge ärrbildning i oesophagusväggen.



Fig. 6. Ärrbildning i oesophagus hos kanin, där submucosan och det inre muskellagret visa ökning av bindväven.

3. Försök där etsskadan i oesophagus medfört försöksdjurets död innan etsskadan läkt

Ett antal försöksdjur har dött innan etsskadan i oesophagus läkt. De ha obducerats och man har sökt bestämma dödsorsaken.

Som ovan framhållits medför narkos, oesophagoscopi, etsskada i oesophagus och allmän giftverkan av etsmedlet en påfrestning på försöksdjuret. I vissa fall blir denna påfrestning så stor, att försöksdjuret dör. Självfallet spela i dessa fall flera faktorer in. Man har därför till denna grupp (döda av etsskadan i oesophagus) hänfört endast försöksdjur, som haft så grava förändringar i sin oesophagus att dessa kunnat anses som huvuddödsorsak. I regel har man haft komplikationer från mediastinum eller pleuræ. I 2 fall (nr 11 och 13) kan en ofrivillig läsion i oesophagus med oesophagoskopet ha bidragit till försöksdjurens död, men förändringarna till följd av etsförsöket ha varit så starka att det ansetts befogat föra djuren till denna grupp. Djur nr 54

visade en tämligen ytlig etsskada (ned till muskellagret). Då man ej kunnat påvisa någon annan dödsorsak, föres försöket till denna grupp. Gruppen omfattar 24 försöksdjur (tabell 16).

Tabell 16.

Försöksdjur, som avlidit till följd av etsskadan i oesophagus.

Djur nr	Etsmedlets		Död antal dagar efter etsningen.	Fynd	
	konc. %	mängd ml.		makr.	mikr.
Toucheringsförsök med natronlut 6 st.					
I	30		2 dagar	etsskada	etsskada
2	30		4 timmar	"	
3	30		I "	"	
7	16,8		8 dagar	"	etsskada
II	16,8		2 "	" + läsion	
I3	16,8		3 "	" "	"
Instillationsförsök med natronlut 18 st.					
25	16,8	3	I timme	"	
28	16,8	3	I "	"	
27	8,5	3	3 dagar	"	"
38	7,4	I	2 "	"	"
39	7,4	I	3 timmar	"	
29	3,84	2	5 dagar	"	"
33	3,84	2	3 "	"	
35	3,84	I	8 "	"	"
37	3,84	I	8 "	"	"
43	3,84	3/4	6 "	"	"
47	3,84	1/2	3 "	"	"
67	3,84	1/2	I2 "	"	"
68	3,84	1/2	4 "	"	"
118	3,84	1/2	4 "	"	"
119	3,84	1/2	I3 "	"	"
54	1,96	I	5 "	"	"
77	1,96	I	3 "	"	"
	läsion				
I13	1,96	I	5 "	"	"
	läsion				

I försök 77 och 113 har oesophagusslemhinnan läderats före etsningen.

Alla försöksdjur inom denna grupp ha etsats med natronlut.

För att åskådliggöra serien redogöres för försöksdjur 113.

1949 11/11 Kanin, brun, 2550 gm kl. 9.45 10 ml. uretan.

Kl. 11.40 Oesophagoscopi: skarifikation av väggen c:a 13 cm. från tandraden *instillation av 1 ml. 1,96 % NaOH.*

15/11 2150 gm kl. 11.30 9 ml. uretan.

Kl. 13.30 Oesophagoscopi: cirkulär etsskada med beläggningar.
16/11 död.

Sektion: diffus bakre mediastinit. Oesophagusperforation på etsstället.
Etsskada nedanför perforationen.

Mikr. und.: grav etsskada med nekros djupt ned i muskellagret.

4. Försöksdjur med etsskada i oesophagus, som dött av annan orsak än denna etsskada eller som avlivats

Hos 13 försöksdjur, som avlidit, har förf. ansett någon annan faktor än etsskadan i oesophagus vara huvuddödsorsak. Fem djur ha avlivats under försökets gång (tabell 17).

Tio djur ha sålunda dött i komplikationer från luftvägarna. Etsmedel har i samtliga dessa försök varit ett flyktigt ämne, i 8 försök ättiksyra och i ett ammoniak. Vid ett annat tillfälle fick djuret sitt larynxödem vid neutralisationsförsök av en lutetsskada med ättiksyra. I de fall döden inträtt inom några timmar efter etsförsöket har larynxödemet jämte ett shocktillstånd dominerat bilden. I andra fall har försöksdjuret dött ett par, upp till 26 dagar efter etsförsöket. I dessa har varig bronkit med bronkopneumonier varit den direkta dödsorsaken. Det torde ej råda något tvivel om att den skada, det flyktiga etsmedlet åstadkommit på bronkialslemhinnan, berett vägen för infektionen. De försöksdjur, som senare gått under i komplikationer från luftvägarna ha ofta omedelbart efter etsförsöket haft stridorös andning.

Ett försöksdjur har dött i kachexi, ett i en infektion under huden och ett i peritonit i samband med magfistel.

Ett försöksdjur har dött av olyckshändelse (fall från höjd) och 5 ha avlivats.

Granskar man denna grupp av försöksdjur ur etsskadesynpunkt, finner man att flera av dem kunnat hänföras till någon av de 3 grupperna, läkt utan ärr, läkt med ärr eller död genom etsskada i oesophagus.

I 3 försök (nr 19, 56 och 57) har man funnit en etsskada, som varit praktiskt taget läkt. Etsförsöket har gjorts resp. 32, 26 och 39 dagar före dödsfallet. Etsmedel har varit ättiksyra i samtliga försök. Dödsorsak har i nr 56 varit pneumoni. Försöksdjur nr 19 och 57 ha avlivats då man vid oesophagoscopi ansett etsskadan

Tabell 17.

Försöksdjur med etsskada i oesophagus, som dött av annan orsak än denna etsskada eller som avlivats.

Djur nr	Etsmedlets		Död ant. dagar efter etsningen	Dödsorsak	Sektionsfynd i oesophagus	
	konc. %	mängd ml.			makr.	mikr.
I. Toucheringsförsök.						
natronlut 2 st.						
14	30		7 dagar	avlivad	djup etsskada	djup etsskada
12	10,7		3 "	peritonit	ytlig "	ytlig "
ättiksyra 2 st.						
19	96		32 "	avlivad	obet. "	obet. " ej ärr
24	96		8 "	"	ytlig "	ytlig "
II. Instillationsförsök.						
natronlut 1 st.						
103	3,84	1/2	2 "	larynxödem	ytlig "	ytlig "
neutr						
ättiksyra 10 st.						
30	96	2	1 timme	"	ytlig "	
73	96	1	2 dagar	"	ytlig "	ytlig "
55	96	1/2	4 "	olycksfall	ytlig "	ytlig "
56	96	1/2	26 "	pneumoni	obet. "	obet. " ej ärr
57	96	1/2	39 "	avlivad	obet. "	obet. " ej ärr
122	96	1/2	1 "	larynxödem	ytlig "	ytlig "
75	50	1	6 "	bronkit	ytlig "	ytlig "
76	50	1	2 "	"	ytlig "	ytlig "
83	50	1/2	7 "	"	ytlig "	ytlig "
90	50	1/2	6 "	"	ytlig "	ytlig "
soda 1 st.						
65	35	1/2	5 "	subkutan infektion	ytlig "	ytlig "
ammoniak 2 st.						
72	8,8	1	3 "	bronkit	ytlig "	ytlig "
126	8,8	1	4 "	avlivad	ytlig "	ytlig "

läkt. Vid undersökning av oesophagus i dessa 3 fall har man funnit obetydliga granulationer och en lätt ruggighet i slemhinnan som rest av etsskadan. Man har ej funnit några tendenser till ärr- eller strikturbildning i oesophagusväggen. Dessa 3 försök kunna utan vidare hänföras till gruppen: läkt utan ärr.

Fjorton försöksdjur ha vid sektion visat ytliga etsskador i oesophagus. Etsmedel har i 9 fall varit ättiksyra och i 2 fall ammoniak. I försök nr 103 etsades med 3,84 % NaOH. Två min. senare tillfördes 3 ml. 3 % ättiksyra och denna har givit förutsättningarna för det dödande larynxödemet. Ett försöksdjur var toucherat med

natronlut och ett etsat med soda. 9 av dessa försöksdjur ha dött av komplikationer från luftvägarna och ett genom olyckshändelse. Två ha avlivats för patologisk-anatomisk undersökning. Ett djur har dött i en infektion under huden och ett i peritonit. Dessa försöksdjur ha med undantag av de två natronlutfallen visat etskada av den typ man i likartade försök sett läka med normal oesophagusvägg.

Försöksdjur nr 14 (dödat efter en vecka) visade en grav etskada i oesophagus, som möjligen skulle lett till försöksdjurets död om det ej avlivats.

Sammanfattningsvis kan man med större eller mindre sannolikhet säga att tre försöksdjur höra till gruppen: etsskada läkt med normal oesophagusvägg och ett till gruppen: död genom etsskada i oesophagus. Samtidigt utgör denna grupp frånsett de avlivade djuren en viss måttstock på riskerna med den använda metodiken.

Sammanfattning av de förändringar i oesophagusväggen, som iakttagits

Författaren har funnit att det förelegat en skillnad mellan de ettsår, som framkallats av natronlut och de som framkallats av övriga prövade etsmedel. I de försök natronluten haft tillräckligt hög koncentration för att genomtränga epitelet i slemhinnan har nekrosen i allmänhet omfattat mucosa, submucosa och större delen av muskellagret. Ettsåren efter övriga etsmedel ha i regel gjort halt vid muskelskiktet och sålunda endast intresserat mucosa och submucosa. Isättika har varit ett undantag; de skador den givit upphov till ha stundom engagerat även det inre muskelskiktet.

Denna skillnad mellan natronlutetsskador och övriga etsskador avspeglas också i slutresultatet då skadan läkt. Ettsåren efter natronlut ha i samtliga försök läkt med ärrbildning i oesophagusväggen medan ettsåren efter övriga etsmedel i regel läkt utan ärr. Såren efter isättiketsning ha i ett par fall läkt med ärrbildning.

Ärren efter natronlutetsning ha haft en utpräglad tendens att bilda strikturer, säkerligen beroende på att muskellagret till större delen varit förstört och ersatt med bindväv. Förf. har ej iakttagit någon utpräglad strikturtendens vid ärrbildningen efter isättikskadorna.

X. ÅTGÄRDER, SOM VIDTAGITS FÖR ATT ÖKA ELLER MINSKA EFFEKTEN AV ETSFÖRSÖK SAMT RESULTAT DÄRAV

A. Etsförsök efter skarifikation av oesophagusslemhinnan

I några försök (nr 92, 96 och 102) ha visats, att ytliga läsioner i oesophagusslemhinnan av den typ, som kan tänkas uppstå vid manipulerande med instrument i oesophagus läka snabbt och utan att efterlämna några bestående förändringar. Denna erfarenhet har gjorts av flera förff., vilket framhållits i litteraturgenomgången.

Man är emellertid härav ej berättigad draga den slutsatsen att dylika läsioner ej spela någon roll för resultaten i föreliggande undersökning. Man måste tänka på möjligheten att tillförsel av etsmedel i samband med en sådan läsion kan ge annat resultat än etsförsök utan läsion.

Förf. har i ett antal försök avsiktligt läderat oesophagusslemhinnan i andra förträngningen på samma sätt som skett i kontrollförsöken 92, 96 och 102. Etsförsök ha därefter gjorts med natronlut och ättiksyra.

1. Natronlut efter skarifikation

I 5 försök har efter skarifikation av slemhinnan instillerats 1 ml. 1,96 % NaOH strax ovanför det ställe, där läsionen gjorts (tabell 18).

I alla 5 försöken har man efter 3—4 dagar iakttagit en ulceration i oesophagus på platsen för läsionen och etsningen. Jämför man dessa försök med å ena sidan kontrolldjur 92, 96 och 102, hos vilka oesophagusslemhinnan läderats och å andra sidan de 9 försök, i vilka man instillerat 1,96 % NaOH (tabell 5), finner man att i 11 av dessa försök ingen ulceration kunnat påvisas efter 4 dagar. Ett försöksdjur i instillationsserien fick etsskada.

Tabell 18.

Försöksdjur, som efter läsion av slemhinnan i oesophagus etsats med 1 ml. 1,96 % NaOH.

Djur nr	Oesophagoskopi efter ant. dagar	Fynd	Sektion efter antal dagar	Fynd	
				makr.	mikr.
77			3 dagar	perf.	djup ulc.
84	4 dagar	ulc.			
	14 "	striktur			
	21 "	"	21 "	striktur	ärr
107	4 "	ulc.			
	15 "	"			
	24 "	normalt			
	31 "	"	31 "	normalt	ytl. ärr
111	4 "	ulc.			
	14 "	"			
	22 "	normalt			
	29 "	"	29 "	ärr	
113	4 "	ulc.	5 "	perf.	djup ulc.

Man har anledning förmoda, att den kvarstående ulcerationen är beroende på en kombinerad effekt av läsion och etsning. Förf. har därför undvikit att kalla den etsskada.

I det vidare förloppet finner man att 2 försöksdjur dött i mediasinit efter perforation av oesophagusulcerationen, 2 läkt med såväl makro- som mikroskopiskt iakttagbar ärrbildning och ett läkt med en makroskopiskt normal slemhinna, som dock vid mikroskopisk undersökning visade ökad mängd bindväv i submucosan. Av de 3 försöksdjur, som endast läderats och de 9 som endast etsats med 1,96 % NaOH, ha samtliga utom ett läkt med normal oesophagusvägg.

Serien belyses av försöksdjur 84.

1949 20/10 Kanin, vit, 3600 gm kl. 9.45 14 ml. uretan.

Kl. 11.40 Oesophagoskopi: läsion av oesophagusväggen 1 ml. 1,96 % NaOH instilleras mot det skadade stället.

24/10 3150 gm kl. 9.15 13 ml. uretan.

Kl. 11.05 Oesophagoskopi: belagd ulceration cirkulärt på etsstället och nedåt.

3/11 3400 gm kl. 9.45 14 ml. uretan.

Kl. 11 Oesophagoskopi: cirkulär ärrbildning å etsstället.

10/11 3250 gm kl. 9.25 13 ml. uretan.

Kl. 11.15 Oesophagoskopi: cirkulärt ärr.

Avlivad. Sektion: mm-bred, ytlig, snett förlöpande striktur i oesophagus.

Mikr. und.: på ett ställe ser man bindväven från submucosan gå ned i muskelskiktet.

Förf. har anledning antaga att slemhinne-läsionen givit den 1,96 % NaOH möjlighet att angripa oesophagusväggen. Den ulceration, som härvid uppstått har i överensstämmelse med vad som visats i föregående kapitel läkt med ärrbildning i oesophagusväggen eller medfört en dödande perforation ut till mediastinum.

Denna försöksserie ger en möjlig förklaring till försök nr 54, där försöksdjuret fick etsskada i sin oesophagus efter instillation av 1,96 % NaOH. En ofrivillig, ej iakttagen läsion under oesophagoskopin kan ha blivit orsaken till att försök nr 54 ej förlöpte på samma sätt som de övriga försöken i samma serie.

2. Ättiksyra efter skarifikation

Sju försöksdjur ha efter skarifikation i andra förträngningen etsats med ättiksyra (tabell 19).

Fem av försöksdjuren i denna serie ha etsats med 50 % ättiksyra och 2 med 29 % ättiksyra. Av de 5 förstnämnda ha 2 dött av komplikationer från luftvägarna innan etsskadan läkt. Ett av

Tabell 19.

Försöksdjur, som efter läsion av slemhinnan i oesophagus etsats genom instillation av ättiksyra.

Djur nr	Etsmedlets		Oesophago- skopi efter ant. dagar	Fynd	Sektion eft. ant. dagar	Fynd	
	konc. %	mängd ml.				makr.	mikr.
75	50	1	4 dagar	etsskada	6 dagar	etsskada	etsskada
83	50	1/2	4 "	"	7 "	"	"
105	50	1/2	4 "	"	"	"	"
			15 "	"	"	"	"
			27 "	"	34 "	striktur	ärr
120	50	1/2	4 "	"	"	"	"
			14 "	"	"	"	"
			21 "	normalt	21 "	ej ärr	ej ärr
121	50	1/2	4 "	etsskada	"	"	"
			14 "	normalt	18 "	"	"
109	29	1/2	4 "	"	"	"	"
			13 "	"	"	"	"
			20 "	"	20 "	normalt	normalt
110	29	1/2	4 "	"	"	"	"
			13 "	"	"	"	"
			20 "	"	20 "	"	"

dem har visat en ytlig ulceration medan det andra företett en djup nekros ned i muskelskiktet, djupare än man sett i något av de försök där man etsat med 50 % ättiksyra utan läsion. Av de 3 försöksdjur som läkt ha två visat en normal oesophagusvägg, medan man i ett försök fått en bred, tubulär ärrbildning i oesophagusväggen. Vid mikroskopisk undersökning har man funnit, att ärrbildningen omfattat utom submucosan även det innersta muskel-lagret.

Två försöksdjur ha efter läsion etsats med 29 % ättiksyra. Redan efter 4 dagar har man i oesophagoskop ej kunnat iakttaga någon läsion. Båda ha läkt med normal oesophagusvägg.

Försöksdjur 105 förtjänar speciellt intresse och refereras därför.

1949 8/11 Kanin, grå, 2850 gm kl. 17 11 ml. uretan.

Kl. 20.30 Oesophagoskopi: *läsion*, $\frac{1}{2}$ ml. 50 % ättiksyra.

12/11 2100 gm kl. 9.15 8 ml. uretan.

Kl. 11.30 Oesophagoskopi: cirkulär etsskorpa på etsstället.

23/11 2100 gm kl. 12.30 8 ml. uretan.

Kl. 14.30 Oesophagoskopi: cirkulär etsskada med granulationer.

5/12 2150 gm kl. 13.15 9 ml. uretan.

Kl. 17.20 Oesophagoskopi: fortfarande cirkulär etsskada med granulationer.

12/12 1850. Död i bronkopneumonier.

Sektion: oesophagus i och strax ovan etsområdet utspänd av föda och tjockväggig med grova slemhinneveck. Därnedanför $\frac{1}{2}$ cm. lång ärrbildning cirkulärt med lätt stenosering.

Mikr. und.: stark bindvävsökning i submucosan och det inre longitudinalinella muskelskiktet. På ett ställe går bindväven genom nästan hela muskellagret. Etsskadan är bitvis epitelialiserad, bitvis öppen.

Försöksserien har givit visst stöd åt den tanken att ättiksyreettskador i oesophagus blivit mera svårartade och djupgående om väggen före etsningen varit läderad.

Sammanfattning av skarifikationsförsöken

Av ovan refererade försök har man anledning förmoda, att en etsning med alkali troligen och en etsning med syra möjligen får ett mera svårartat förlopp om den drabbar en förut läderad oesophagusslemhinna.

Försöksserien kan ha intresse för föreliggande undersökning, där etsmedlet tillförts genom instrument i oesophagus. Detta är ej förhållandet vid de humana etsskadorna. Hos människan finner man emellertid stundom ulcerationer i oesophagus. I den mån denna erfarenhet kan tillämpas på kliniska förhållanden är det troligt att dylika människor få svårare skador efter en etsning än människor med en normal oesophagus.

B. Penicillinbehandling av etsskadade djur

Kemoterapeutika och antibiotika spela en viktig roll vid behandlingen av grava etsskador i oesophagus hos människa. Vid komplikationer från mediastinum och pleuræ kunna de bidra till att läka ut dessa processer (*Lindwall 1949⁸³, Söderberg 1949⁸⁸*).

Treer & Falta⁷³, Hoag⁷⁴ och Heatly⁷⁵ liksom *Wiethe⁷⁸* anse, att infektion i oesophagusväggen underlättar uppkomsten av striktur. De 4 förstnämnda rekommendera tidig gastrostomi för att ge oesophagus vila; den sistnämnde behandlar sina patienter med penicillin.

För att bilda sig en uppfattning om förhållandena vid experimentella etsskador i oesophagus hos kanin har förf. i 15 försök tillfört penicillin. Djuren ha från den tidpunkt då etsmedlet applicerats fått 10.000 E kristalliniskt penicillin var 8:e timme. Tillförseln av penicillin har fortsatt 8 dygn därest djuren ej dessförinnan avlidit. Nio av försöksdjuren ha etsats med natronlut. Dessa redovisas i tabell 20.

Två försöksdjur ha toucherats i oesophagus med 16,8 % NaOH och penicillinbehandlats. De ha läkt med striktur, som påvisats efter 30 dagar, medan skadan ej varit läkt efter 13 resp. 14 dagar. Av 8 försöksdjur, som toucherats med 16,8 % NaOH och ej penicillinbehandlats, har ett läkt med normal oesophagusvägg, 4 läkt med striktur och 3 dött i etsskada.

Man får sålunda av dessa fåtaliga försök inga hållpunkter för att penicillin i här angiven dosering förhindrar att etssåren läka med striktur.

Tabell 20.

Försöksdjur, som etsats i oesophagus med natronlut och därefter behandlats med penicillin.

Djur nr	Etsmedlets		Oesophago- skopi efter ant. dagar	Fynd	Sektion efter antal dagar	Fynd	
	konc. %	mängd ml.				makr.	mikr.
<i>Toucheringsförsök.</i>							
49	16,8		13 dagar	etsskada striktur			
			30 "	"			
			100 "	"	100 dagar	striktur	ärr
50	16,8		14 "	etsskada striktur			
			30 "	"			
			100 "	"	100 "	"	"
<i>Instillationsförsök.</i>							
38	7,4	I			2 "	etsskada	etsskada
39	7,4	I			3 timmar	"	"
37	3,84	I			8 dagar	"	"
43	3,84	$\frac{3}{4}$			6 "	"	"
47	3,84	$\frac{1}{2}$			3 "	"	"
68	3,84	$\frac{1}{2}$			4 "	"	"
46	3,84	$\frac{1}{2}$	16 dagar	normalt			
	neutraliserad		120 "	"	120 "	normalt	normalt

I försök 46 har efter etsförsöket tillförts ättiksyra.

Fyra försöksdjur, som etsats genom instillation av 3,84 % NaOH, ha dött av sin etsskada 3—8, i genomsnitt något över 5 dagar efter etsningen. Fyra försöksdjur ur det övriga materialet, som etsats med natronlut i samma koncentration och mängd ha dött 3—12 dagar, i genomsnitt 7 dagar efter etsningen. Man får av denna jämförelse inga hållpunkter för att penicillin har någon betydelse vid letala komplikationer till etsskador i oesophagus hos kanin.

C. Neutralisationsförsök efter tillförsel av etsmedel

Etsskador i oesophagus hos människa behandlas i akut skede genom tillförsel av neutraliserande medel (*Delph 1937⁸⁴, Crowe 1944¹⁴, Uhde 1946²², Klotz 1947⁸⁵, Fisher & Higgs 1948⁸⁶ m. fl.*). Vid alkalietskskador rekommenderas sålunda svaga syror, ex. utspädd ättiksyra. Vid syraetsskador ger man bikarbonat eller liknande. Det teoretiska underlaget för denna behandlingsmetod är att det tillförda läkemedlet skall neutralisera de delar av ets-

medlet, som ej fixerats i vävnaderna och därigenom lindra etsskadan. Klotz 1947⁸⁵ och Terracol 1947⁸⁷ uppge att tillförseln av neutraliserande medel ej gör någon nytta om den sker mer än 6 timmar efter etsningen. Riecher 1948²⁶ anser likaledes att neutralisation kan ske endast under de första timmarna. Kiviranta¹⁸ anser ej neutraliseringsförsök medföra säker effekt ens om de göras inom 1 minut efter tillförsel av etsmedlet.

För att undersöka detta förhållande har vid ett antal natronlutetsförsök tillförts utspädd ättiksyra, i regel 2 ml. 3 %-ig syra vid olika tidpunkter efter etsningen. Försöken redovisas i tabell 21.

Tabell 21.

Neutraliseringsförsök med ättiksyra efter natronlutetsning.

Djur nr	Etsmedlets		Oesophago- skopi efter ant. dagar	Fynd	Sektion eft. antal dagar	Fynd	
	konc. %	mängd ml.				makr.	mikr.
Neutralisation efter 60 min.							
25	16,8	3			1 timme	etsskada	
Neutralisation efter 15 min.							
39	7,4	1			3 timmar	”	
47	3,84	1/2			3 dagar	”	etsskada
Neutralisation efter 5 min.							
67	3,84	1/2	4 dagar	etsskada	12 ”	”	”
114	3,84	1/2	4 ”	”			
			14 ”	”			
			21 ”	”			
			28 ”	”			
			37 ”	striktur	37 ”	striktur	ärr
118	3,84	1/2			4 ”	etsskada	etsskada
119	3,84	1/2	4 ”	etsskada			
			12 ”	”	13 ”	”	”
Neutralisation efter 2 min.							
46	3,84	1/2	16 ”	normalt			
			120 ”	”	120 ”	ej ärr	ej ärr
66	3,84	1/2	4 ”	etsskada			
			29 ”	striktur	29 ”	striktur	ärr
101	3,84	1/2	4 ”	etsskada			
			14 ”	”			
			21 ”	ärr			
			28 ”	”	28 ”	ärr	”
103	3,84	1/2			2 ”	etsskada	etsskada

1/2 ml. 3,84 % NaOH instillerad i kaninens oesophagus har visat sig ge en ofelbart dödande etsskada i oesophagus (tabell 6).

Av de 9 försöksdjur, där efter etsning med 1/2 ml. 3,84 % NaOH ättiksyra tillförts i neutraliserande syfte ha 4 överlevt.

I 4 försök har ättiksyra tillförts 2 min. efter natronluten. I 3 av försöken ha djuren överlevt, i ett försök har djuret dött i larynxödem, troligen beroende på den tillförda ättiksyran. Oesophagus visade en obetydlig etsskada.

Fyra försöksdjur ha neutraliserats 5 min. efter etsskadan. Av dessa har ett överlevt. 3 ha dött resp. 12, 4 och 13 dagar efter etsningen.

Av de 4 överlevande djuren företedde ett aldrig någon etsskada i oesophagus och visade vid slutundersökning en normal oesophagusvägg. Hos de 3 övriga fann man etsskador, vilka läkte med ärrbildning i oesophagusväggen.

Typen av försök belyses av försöksprotokoll nr 66.

1949 25/1 Kanin, grå 2300 gm kl. 16.45 9 ml. uretan.

Kl. 19.20 Oesophagoscopi: *instillation av $\frac{1}{2}$ ml. 3,84 % NaOH* 13 cm. från tandraden.

Kl. 19.22 *instillation av 2 ml. 3 % ättiksyra.*

29/1 2000 gm kl. 10.30 8 ml. uretan.

Kl. 12 Oesophagoscopi: rodnad och granulerande sår på etsstället.

23/2 1850 gm kl. 18.50 7½ ml. uretan.

Kl. 22. Oesophagoscopi: cirkulär striktur på 13—14 cm. djup.

Dödad.

Sektion: ytlig, cirkulär, mm-bred striktur på etsstället.

Mikr. und.: vid strikturen är muskulaturen i stor utsträckning förstörd, riklig bindvävsinlagring.

Samtliga de försöksdjur, som etsats med 3,84 % NaOH och som ej neutraliserats (7 stycken) ha dött av sin etsskada i oesophagus. Vid jämförelse med dessa kan man sålunda påvisa en ganska säker effekt av neutraliseringen.

Förf. har granskat den tid djuren i de båda försöksserierna levat efter etsningen. Tre av de djur, som neutraliserats 2 min. efter etsningen överlevde, ett dog i larynxödem och faller utanför jämförelsen. Av de djur, som neutraliserats efter 5 min. överlevde ett medan 3 dogo efter resp. 4, 12 och 13 dagar. De 7 försöksdjur, där 3,84 % NaOH instillerats men ingen neutralisation skett dogo 3—8 dagar, i genomsnitt c:a 5 dagar, efter etsningen. Man kan knappast draga några bestämda slutsatser angående förändring av överlevandetiden vid neutralisation efter 5 min.

Då det gäller syraetsskador och i vad mån dessa kunna neutraliseras genom tillförsel av alkali är kaninen ett olämpligt försöksdjur. Några försök i detta avseende ha ej utförts.

Denna undersökning av neutralisation av lutetsskador omfattar endast skador i oesophagus. Av undersökningen framgår att neutralisation bör ske mindre än 5 min. efter etsningen för att beräknas medföra effekt på prognosen. I vad mån senare tillfört neutraliserande medel kan utgöra skydd mot skador längre ned i digestionskanalen ligger utanför ramen för denna undersökning.

DISKUSSION AV RESULTATEN

Förf. har i sina försök lyckats framkalla etsskador i kaninoesophagus med natronlut, ättiksyra, soda, Persil och ammoniak. Det har däremot ej lyckats förf. att åstadkomma ulceration i oesophagus med saltsyra och svavelsyra. I denna senare fråga är erfarenheten att döma av litteraturen ej enhetlig. *Sangiovanni*⁵⁸ har ej lyckats få etsskada i hundoesophagus med 50 % svavelsyra (toucheringsförsök). *Sasaki*⁵³ uppger sig ha fått etsskada och ärrbildning genom instillation i kaninoesophagus av svavelsyra (koncentrationen framgår ej av arbetet). *Friedenwald, Feldmann & Zinn*⁵⁰ funno att instillation av 10 % saltsyra på hund ej gav etsskada i oesophagus. Förf. har huvudsakligen arbetat med instillation av 44 % svavelsyra och 31 % saltsyra. Det är från flera håll bestyrkt att saltsyra och svavelsyra framkallat etsskador och strikturbildning i oesophagus hos människa.

Den anatomiska byggnaden i oesophagus kan möjligen spela roll för denna troliga skillnad mellan människa och kanin. Människan har i sin oesophagus tämligen rikligt med slemkörtlar, som hålla väggen mjuk och fuktig. Kaninen saknar sådana körtlar. Det är ej ovanligt att man finner oesophagusepitelet hos kaninen täckt av ett hornlager. Detta hornlager kan möjligen förklara varför koagulationsnekrosen efter instillation av saltsyra och svavelsyra på kanin blir så yttlig, att ej ens epitelet i hela dess djup går i nekros.

I förf:s försöksserier har det i flera fall visat sig, att försöksdjuret avlidit efter instillation av starka mineralsyror utan att de lokala förändringarna i oesophagus kunnat förklara dödsfallet. Den letala dosen är enligt *Sándor*⁴⁶ för barn av saltsyra 5 gm och av svavelsyra 20—40 droppar. För en kanin vägande 2500 gm är det möjligt att den letala dosen för dessa ämnen ligger betydligt lägre och lätt överstiges vid försök att få tillräckligt hög koncentration för att framkalla etsskada.

Flera förf. ha sökt bestämma hur hög lutkoncentration, som är nödvändig för att framkalla etsskada i oesophagus. *Poulsen*¹² uppger att instillation av 1 % NaOH givit upphov till förändringar i oesophagusväggen hos kanin. Att döma av beskrivningen ha dessa förändringar dock ej varit av ulcus-natur. 2 % NaOH har givit ordentliga etsskador medan $\frac{1}{2}$ % NaOH ej givit några förändringar. *Kiviranta*¹⁸ har ansett $\frac{1}{2}$ % NaOH kunna ge upphov till etsskada i oesophagus hos människa. *Friedenwald, Feldmann & Zinn*⁵⁰ ha funnit att 1,1—2,2 % NaOH, instillerad i oesophagus på hund har underhållit skarifikationssår, vilka dock efter slutad behandling läkt snabbt utan ärrbildning. *Sasaki*⁵³ har fått etsskador och strikturbildning i kaninoesophagus efter instillation av 10 % NaOH. *Häberlin*⁴⁹ samt *Belinoff & Charanoff*⁵⁷ ha toucherat sina hundar i oesophagus med 33 % lut och *Sangiovanni*⁵⁸ med 25 %. Samtliga ha fått etsskador och strikturbildning. Förf. har lyckats få etsskador i kaninoesophagus med 3,84 % men ej med 1,96 % NaOH om etsmedlet instillerats. Med touchering har erfordrats en koncentration av 10,7—16,8 % för att framkalla etsskada.

Resultaten av de olika undersökningarna äro svåra att jämföra då försöksdjur och teknik växlat. Relativt god överensstämmelse tycks dock föreligga.

De förf., som rapporterat etsskador i oesophagus efter tillförsel av ättiksyra och som lämnat uppgift om koncentrationen, ha angivit denna till c:a 96 % (isättika) eller c:a 80 % (ättikessens). *Kiviranta*¹⁸ uppger sig ha sett etsskador efter 4—10 % ättiksyra men sätter frågetecken efter denna sin uppgift.

Förf. har vid sina etsförsök på kanin fått etsskada med 96 % och 50 % men ej med 29 % ättiksyra.

Flera förf. uppge, att de etsskador, som skett i suicidalsyfte äro mera allvarliga än de, som skett genom olyckshändelse och att denna skillnad berott på att större mängd etsmedel tillförts i förra fallet. *Kiviranta* har i sin sammanställning ej funnit hållpunkter för detta påstående. Förf. har vid sina instillationsförsök funnit, att etsmedlets mängd inom vissa gränser ej har större betydelse för etsskadan i oesophagus. Toucheringsförsöken visa dock, att detta förhållande ej gäller då mängden etsmedel är mycket ringa.

Som framhållits i litteraturoversikten har *Belinoff* (sid. 11) ansett, att varje i oesophagoskop iakttaget, cirkulärt etssår läker med striktur om ej oesophagus sondbehandlas. Förf. har i ett referat av ett kliniskt etsskadematerial framhållit, att en del ulcererade etsskador läkt med normal oesophagusvägg och påpekat svårigheten av att i oesophagoskop skilja dessa etssår från de strikturgivande. Den experimentella undersökningen tycks bestyrka detta påstående. Förf. har funnit åtskilliga etssår, som läkt med normal oesophagusvägg och vilka ofta vid oesophagoscopi ej kunnat skiljas från sådana etssår, som läkt med ärrbildning.

Slutresultatet av etsskadan beror på skadans djup och detta hänger samman med etsmedlets natur. Lutetsskadorna ha engagerat större delen av muskelskiktet och ha alla läkt med ärrbildning i oesophagusväggen, eventuellt striktur. Beträffande lutetsår har förf. sålunda samma erfarenhet som *Belinoff*. De etssår, som framkallats av upp till 50 % ättiksyra, soda, Persil och ammoniak ha endast omfattat mucosa och submucosa och ha läkt med en såväl makro- som mikroskopiskt normal oesophagusvägg. Etsår, framkallade av isättika ha i vissa fall skadat utom mucosa och submucosa även det innersta muskelskiktet och ha i en del försök läkt med ärr i oesophagusväggen.

Som framgår av litteratursammanställningen ha flera förf. rapporterat strikturbildning i oesophagus efter etsning med ättiksyra, soda och ammoniak samt en rad andra ämnen, som kunna anses vara medelstarka etsmedel. Man måste antaga att en skillnad i detta avseende föreligger mellan människa och kanin. I enstaka fall, där det rapporterats striktur men denna efter sondbehandling läkt med normal oesophagusvägg kan man ej frigöra sig från tanken, att den rapporterade strikturen varit en spastisk kontraktion i oesophagusmuskulaturen, orsakad av ett etssår, och att kontraktionen försvunnit då såret läkt.

Förf. har i några försök visat, att ytliga läsioner i kaninens oesophagusslemhinna läkt snabbt och utan att efterlämna bestående förändringar. *Tugava*⁶² har funnit, att snitt- och skarifikationssår i kaninoesophagus läkt på 1—2 veckor. *Friedenwald, Feldmann & Zinn* ha konstaterat, att ytliga läsioner i hundens oesophagusslemhinna läkt snabbt.

Förf. har visat, att genom skarifikation av oesophagusslemhin-

nan före applikation av etsmedlet har oesophagusväggen blivit lättare tillgänglig för etsskada. Epitetet har sålunda visat sig vara ett viktigt skydd mot etsmedel. Främst gäller detta lutetsskador, i viss mån även beträffande syraetsskador. Detta resultat har ingalunda varit oväntat. Av intresse i förf:s undersökning har dock varit, att även små och tillsynes obetydliga läsioner underlätta uppkomsten av en etsskada. Dylika små läsioner uppkomma ej sällan vid införande av instrument i oesophagus. Detta förhållande innebär en viss svaghet i den använda metodiken. Förf. har likaledes funnit, att de ulcerationer, som uppstått genom kombination av skarifikation och etsning med ett etsmedel i låg koncentration förhållit sig som övriga etssår. Sålunda ha samtliga lutetsskador läkt med ärrbildning i oesophagusväggen.

*Friedenwald, Feldmann & Zinn*⁵⁰ ha kunnat hålla skarifikationssår öppna med saltsyra och natronlut i så låg koncentration, att etsmedlen ej förmått skada en normal oesophagusvägg.

Förf. har vid sina djurförsök ej lyckats vare sig hindra strikturbildning i oesophagus eller förebygga eller bota komplikationer till etsskador genom att behandla försöksdjuren med penicillin. Penicillinbehandling har dock endast fullföljts 8 dagar efter etsningen.

Förf. har i ett par fall sett goda resultat vid behandling av mediastiniten efter etsskador med kemoterapeutika och antibiotika⁵⁰, medan de sulfa- och penicillinbehandlade etsskadorna i förf:s kliniska material²⁹ visat samma tendens till ärrbildning som de på detta sätt ej behandlade. *Kiviranta*¹⁸ har ej sett någon effekt av penicillinbehandling vid etsskadekomplikationer eller som strikturprofylax. *Wiethe*⁷⁸ har ansett infektionen i oesophagusväggen efter etsningen vara den viktigaste orsaken till strikturbildning och har föreslagit penicillintillförsel som enda behandling vid etsskador. Förf. har ej gjort någon undersökning av bakteriefloran i kaninens oesophagus men förmodar att den liksom hos människan till stor del består av bakterier, som äro resistent mot sulfa och penicillin. Man kan sålunda ej genom dessa medel påräkna att åstadkomma frihet från den inflammation i oesophagusväggen, som enligt *Wiethe* är orsak till ärr- och strikturbildning.

Förf:s neutralisationsförsök ha endast tagit fasta på etsskadorna i oesophagus. Förf. har funnit, att man 2 min. ev. ännu 5 min.

efter etsningen kan förbättra prognosen vid lutetsskador å kanin genom att tillföra ättiksyra. I litteratursammanställningen har refererats flera arbeten, där man ansett neutralisationsförsök vara av värde om man kunnat utföra det inom de närmaste timmarna efter etsningen. *Kiviranta*¹⁸ har ej sett säker förbättring av prognosen ens om det neutraliserande medlet tillförts inom 1 minut.

SAMMANFATTNING

Förf. har utfört etsförsök i oesophagus hos 120 kaniner. Som etsmedel har använts natronlut, ättiksyra, soda, ett tvättmedel (Persil), ammoniak, saltsyra och svavelsyra. Etsmedlet har applicerats vid andra förträngningen genom oesophagoskop antingen genom touching med en bomullsklädd portör, doppad i etsmedlet eller vanligen medelst instillation genom en lång sprutspets.

Förf. har studerat etseffekten genom oesophagoskop vid olika tidpunkter efter etsningen och genom patologisk-anatomiska undersökningar av oesophagusväggen, i en del försök innan, i andra efter det skadan läkt. Fynden ha kontrollerats genom mikroskopisk undersökning.

Förf. har som etsskada endast registrerat de försök, där ulceration av oesophagusväggen iakttagits.

Förf. har lyckats framkalla etsskada med natronlut, ättiksyra, soda, Persil och ammoniak men ej med saltsyra och svavelsyra. Orsaken till att de senare försöken ej lyckats har diskuterats och förf. har funnit det troligt att kaninoesophagus' byggnad med i många fall hornlager på epitelet hindrat de starka mineralsyorna att tränga på djupet.

Etsskador med natronlut har erhållits vid instillation av 3,84 % och starkare lösning, med ättiksyra i 50 % lösning, soda i 35 %, Persil i mättad lösning och ammoniak i 8,8 % lösning.

Etsskadorna med natronlut ha medfört destruktion av mucosa, submucosa och muskelskikt. De ha ej i något försök läkt med normal oesophagusvägg utan givit upphov till ärrbildning, eventuellt striktur.

Etsskador med 96 % ättiksyra ha i vissa fall givit nekros i mucosa, submucosa och det innersta muskellagret och ha i en del fall läkt med ärrbildning.

Etsskador med 50 % ättiksyra samt soda, Persil och ammoniak ha endast engagerat mucosa och submucosa och ha läkt utan ärr i oesophagusväggen.

Ytlig skarifikation av oesophagusväggen före etsmedlets applikation har medfört att etsskada uppstått med etsmedel i lägre koncentration än där oesophagusväggen varit intakt. Detta gäller framför allt lutetsförsök. Förf. påpekar den felkälla, man genom oesophagoskopin för in i försöket.

Förf. har ej funnit att penicillinbehandling efter etsningen förbättrat prognosen vare sig det gäller dödande komplikationer till etsskadan eller ärrbildning i oesophagusväggen.

Förf. har undersökt möjligheten att neutralisera lutetsskada genom att tillföra utspädd ättiksyra växlande tid efter etsningen. Säker förbättring av prognosen har endast erhållits då neutralisation utförts mycket kort tid efter etsningen (2 minuter).

ZUSAMMENFASSUNG

Korrosion des Oesophagus. Eine experimentelle Untersuchung auf Kaninchen

Verf. hat bei 120 Kaninchen Ätzversuche im Oesophagus vorgenommen. Als Ätzmittel wurden verwendet: Natronlauge, Essigsäure, Soda, ein Waschmittel (Persil), Ammoniak, Salzsäure und Schwefelsäure. Das Ätzmittel wurde durch das Oesophagoskop an der zweiten Enge aufgebracht, entweder mittels Touchierung mit einem Watteträger, der in das Ätzmittel getaucht war, oder — gewöhnlich — mittels Instillation durch einen langen Spritzenansatz.

Verf. hat durch das Oesophagoskop zu verschiedenen Zeiten nach erfolgter Verätzung den Ätzeffekt studiert, und ausserdem durch pathologisch-anatomische Untersuchungen der Oesophaguswand, in einem Teil der Fälle vor, in einem anderen nach Heilung der Verletzung. Die Befunde wurden durch mikroskopische Untersuchungen kontrolliert.

Verf. hat als Ätzschäden nur die Versuche registriert, in denen Ulceration der Oesophaguswand zu beobachten war.

Es ist dem Verf. gelungen, Ätzschäden mit Natronlauge, Essigsäure, Soda, Persil und Ammoniak herbeizuführen, aber nicht mit Salzsäure und Schwefelsäure. Die Ursache des Misslingens mit den letztgenannten Substanzen wird besprochen und Verf. sieht es als wahrscheinlich an, dass der Bau des Kaninchenösophagus, mit dem häufig vorhandenen Hornlager auf dem Epithel, die schweren Mineralsäuren daran hindert, in die Tiefe zu dringen.

Ätzschäden mit Natronlauge erhielt man bei Instillation von 3,84 % Lösung und stärkeren, mit Essigsäure von 50 % Lösung, Soda 35 %, Persil in gesättigter und Ammoniak in 8,8 %-iger Lösung.

Ätzschäden mit Natronlauge führten zur Zerstörung von Mucosa, Submucosa und Muskelschicht. Sie heilten in keinem der Ver-

suche mit Wiederherstellung einer normalen Oesophaguswand, sondern führten zu Narbenbildung, ev. zur Striktur.

Ätزشäden durch 96 % Essigsäure ergaben in gewissen Fällen Nekrose der Mucosa, Submucosa und des innersten Muskellagers und heilten in einem Teil der Fälle mit Narbenbildung.

Ätزشäden durch 50 % Essigsäure, Soda, Persil und Ammoniak griffen nur die Mucosa und Submucosa an und heilten ohne Narbe der Oesophaguswand.

Oberflächliche Skarifikation der Oesophaguswand vor Applikation des Ätzmittels führte zur Entstehung von Ätزشäden durch Ätzmittel von geringerer Konzentration als bei intakter Oesophaguswand. Dies gilt besonders von den Laugeversuchen. Verf. weist auf die Fehlerquelle hin, die sich bei den Versuchen durch Oesophagoskopie ergibt.

Verf. fand nicht, dass Penicillinbehandlung nach Ätzung die Prognose verbesserte, weder was zum Tode führende Komplikationen, noch was Narbenbildung der Oesophaguswand betrifft.

Verf. hat die Möglichkeit untersucht, Laugeschäden durch Zuführung verdünnter Essigsäure zu verschiedenen Zeiten nach der Verätzung zu neutralisieren. Eine sichere Besserung der Prognose erhielt man nur, wenn die Neutralisation sehr kurze Zeit nach der Verätzung — 2 Minuten — ausgeführt wurde.

SUMMARY

Chemical burns in the esophagus. An experimental study on rabbits

The results are presented of experimental corrosion of the esophagus in 120 rabbits, the corrosives used comprising sodium hydroxide, acetic acid, sodium carbonate, a washing powder (Persil), ammoniac, hydrochloric acid and sulphuric acid. In each case the corrosive was applied at the second constriction through an esophagoscope, either by pencilling with cotton wool dipped in the solution or, in most cases, by means of instillation through a long-nozzled syringe.

The corrosive effect was studied through the esophagoscope at varying intervals, and by pathologic-anatomic examinations of the wall of the esophagus, in some cases before, in others after the lesion had healed. The findings were checked by microscopic examination.

Only those experiments which resulted in demonstrable ulceration of the esophageal wall were recorded as corrosive lesions.

The author succeeded in producing corrosive injuries with sodium hydroxide, acetic acid, sodium carbonate, Persil and ammoniac, but not with hydrochloric acid and sulphuric acid. The reason for the failure of the latter experiments is discussed, the author finding it probable that due to the structure of the esophagus in the rabbit, the epithelium of which in many cases had a horny layer, the heavy mineral acids were prevented from penetrating to the deeper coats.

With sodium hydroxide, corrosive lesions were produced on instillation of a 3.84 per cent or stronger solution; with acetic acid in a 50 per cent solution; with sodium carbonate in a 35 per cent solution; Persil in a saturated solution; and ammoniac in an 8.8 per cent solution.

The corrosions provoked by sodium hydroxide entailed destruction of the mucosa, submucosa and muscular layer. In no case did they leave a normal esophageal wall on healing; on the contrary they gave rise to scar formation and, in some cases, strictures.

In certain instances the corrosive lesions caused by a 96 per cent solution of acetic acid produced necrosis of the mucosa and submucosa and the inner muscle layer. In some cases these lesions healed with scar formation.

Corrosions produced by a 50 per cent solution of acetic acid, sodium carbonate, Persil and ammoniac involved only the mucosa and submucosa and healed without scarring of the esophageal wall.

Corrosions developed at lower concentrations when the esophagus had been subjected to superficial scarification prior to application of the corrosive, than when the esophageal wall was intact. This was particularly the case in the sodium hydroxide experiments. Attention is drawn to the source of error which esophagoscopy entails.

Treatment with penicillin after the onset of corrosion was not found to improve the prognosis, either in the case of fatal complications of the lesion or scar formation in the esophageal wall.

The possibility was examined of neutralizing corrosive injuries due to sodium hydroxide by the administration of diluted acetic acid at varying intervals after the onset of corrosion. A demonstrable improvement of the prognosis was obtained only when neutralization had been carried out very soon after corrosion (two minutes).

LITTERATURFÖRTECKNING

1. *Gersuny*, Wien. Med. Wchnschr. 43, 1393, 1887. Eine Dauersonde für die Speiseröhre.
2. *Skoog*, Nord. Med. 15, 2542, 1942. Om vissa åtgärder underlättande den lokala terapin och prognosen vid oesophagusstriktur.
3. *Belinoff*, Ztschr. f. Hals- Nasen- u. Ohrenh. 27, 538, 1930. Über die Behandlung der Oesophagitis corrosiva acuta und chronica.
4. *Belinoff*, Rev. de Laryng. 53, 168, 1932. L'oesophagite corrosive aigue d'après les données de la clinique.
5. *Belinoff*, Presse Méd. 43, 1564, 1935. Sur le traitement de l'oesophagite corrosive aigue.
6. *Belinoff*, München. Med. Wchnschr. 82, 1821, 1935. Ist die Frühbougieung der akuten Speiseröhrenverätzung wissenschaftlich begründet?
7. *Belinoff*, Acta Otolaryng. 28, 380, 1940. Contribution au problème du traitement de l'oesophagite corrosive aigue.
8. *Belinoff*, Monatschr. f. Ohrenh. 74, 587, 1940. Dauersonde bei der Behandlung der Oesophagitis corrosiva acuta.
9. *Belinoff*, Wien. Med. Wchnschr. 91, 275, 1941. Kann man den Korrosionsstrikturen der Speiseröhre vorbeugen?
10. *Belinoff*, Monatschr. f. Ohrenh. 75, 550, 1941. Erwiderung auf die Bemerkung des Herrn Primarius Dr. E. Erdélyi zu meiner Mitteilung "Dauersonde bei der Behandlung der Oesophagitis corrosiva acuta".
11. *Belinoff*, Monatschr. f. Ohrenh. 76, 190, 1942. Letztes Wort.
12. *Leegaard*, J. Laryng. & Otol. 60, 389, 1945. Corrosive Injuries of the Oesophagus: With Particular Reference to the Treatment of Acute Corrosive Oesophagitis.
13. *Alksnis*, Deutsche Ztschr. f. Chir. 193, 378, 1925. Zur Therapie der Ösophagusverätzungen.
14. *Crowe*, Am. J. Dis. Child. 68, 9, 1944. Poisoning due to Lye.
15. *David-Galatz*, Ann d'Oto-laryng. 778, 1931. Les brûlures des voies digestives supérieures par des substances chimiques.
16. *Guisez*, Presse Méd. 44, 1133, 1936. A propos du traitement des sténoses graves du tiers inférieures de l'oesophage.
17. *Heindl jr*, Deutsche Ztschr. f. Chir. 199, 252, 1926. Klinische Beobachtung an 137 gutartigen Oesophagusstenosen der I chirurgischen Universitätsklinik Wien 1901—1925.
18. *Kiviranta*, Acta Otolaryng. suppl. 81, 1949. Korrosion des Oesophagus und des Ventrikels.
19. *Martin & Arena*, South. Med. J. 32, 286, 1939. Lye Poisoning and Stricture of the Esophagus.
20. *Franzas*, Acta Chir. Scandinav. suppl. 81, 1, 1943. Nachuntersuchung von Patienten mit Speiseröhren- und Magenverätzungen in Finnland.
21. *v. Hacker*, Centralblatt f. Chir. 20, 208, 1893. Statistik und Prognose der Verätzungen des Ösophagus.
22. *Uhde*, Ann. Otol., Rhin. & Laryng. 55, 795, 1946. Chemical Burns of the Esophagus.
23. *Lotbeissen*, Wien. Med. Wchnschr. 1373 & 1447, 1922. Die Strikturen der Speiseröhre.

24. *Lotheissen*, Arch. f. Klin. Chir. 187, 425, 1936. Frühbehandlung bei Verätzungen der Speiseröhre.
25. *Struben*, Nederl. tijdschr. v. geneesk, 3042, 1942. Speiseröhrenverengungen nach Ätzung mit Lauge.
26. *Riecher*, Ärtztl. Wchnschr. 592, 1948. Zur Klinik der Speiseröhrenverätzung.
27. *Qvist*, Nord. Med. 32, 2434, 1936. Om etsskador i oesophagus hos barn, särskilt med hänsyn till värdet av tidig röntgenundersökning.
28. *Lindqvist & Roos*, Nord. Med. 36, 2525, 1947. Skador hos barn genom alkali och syror med särskild hänsyn till förebyggande möjligheter.
29. *Lindwall*, Svenska Läk. tidning. 46, 1028, 1949. Om prognosen vid etsskador i oesophagus.
30. *Balazs*, Orv. Hetil. 72, 292, 1928. Ref. Z. org. Chir. 42, 825, 1928. Erfahrungen auf dem Gebiete der Laugenvergiftung Erwachsener.
31. *Genersich*, Wien. Med. Wchnschr. 88, 1081, 1938. Über die Behandlung der Speiseröhrenstriktur laugenverletzter Kinder mit besonderer Berücksichtigung der Sondierung ohne Ende.
32. *Balint-Nagy*, Monatschr. f. Ohrenh. 61, 1053, 1927. Erfahrungen über die Früh- und Spätbehandlung der Ösophagusstriktur nach Laugenverätzung.
33. *Salzer*, Wien. Med. Wchnschr. 84, 736, 1934. Laugenverätzungen im Kindesalter.
34. *Bonhoff*, Deutsche Med. Wchnschr. 45, 102, 1919. Sondenbehandlung bei frischen Speiseröhrenverätzung.
35. *Pitkin*, Ann. Otol., Rhin. & Laryng. 44, 842, 1935. Lactic acid stricture of the Esophagus.
36. *Erdelyi*, Monatschr. f. Ohrenh. 60, 670, 1926. Weitere Erfahrungen über die Frühbehandlung der Ösophagusstriktur nach Laugenverätzung.
37. *Erdelyi*, Monatschr. f. Ohrenh. 76, 186, 1942. Bemerkung zu der Erwiderung des Herrn Prof. S. Belinoff auf meine Bemerkung über die "Dauersonde bei der Behandlung der Oesophagitis corrosiva acuta".
38. *Kearny*, Ann. Otol., Rhin. & Laryng. 44, 527, 1935. Unusual cases of cicatricial stricture of the Esophagus.
39. *Hofmann*, Ztschr. f. Hals- Nasen- u. Ohrenh. 27, 533, 1930. Die Prophylaxe der durch Verätzung entstehenden Speiseröhrenverengungen.
40. *Jones*, Laryngoscope, 55, 133, 1945. Treatment of lye stricture of the Esophagus.
41. *Jackson*, J. A. M. A. 77, 22, 1921. Esophageal stenosis following the swallowing of caustic alcalis.
42. *Johannessen*, Norsk Mag. Lægevidensk. 60, 851, 1899. Om ludforgiftning hos børn.
43. *Leschke*, Die wichtigsten Vergiftungen, München 1933.
44. *Starkenstein, Rost & Pohl*, Toxikologie, Berlin—Wien 1929.
45. *Kobert*, Lehrbuch der Intoxikationen, I Bd, Stuttgart 1902.
46. *Sandór*, München. Med. Wchnschr. 83, 174, 1936. Akute Ätzvergiftungen im Kindesalter.
47. *Jancowich*, Deutsche Ztschr. f. d. Ges. Gerichtl. Med. 16, 352, 1931. Beiträge zur Histo-Pathologie der Laugenvergiftungen.
48. *Markow*, München Med. Wchnschr. 83, 1085, 1936. Untersuchungen über die pathologisch-anatomische Entwicklung der korrosiven Oesophagitis beim Menschen.
49. *Häberlin*, Schweiz. Med. Wchnschr. 1208, 1920. Du traitement des brûlures fraîches de l'oesophage et des stenoses cicatricielles consecutives.
50. *Friedenwald, Feldmann & Zinn*, Arch. int. Med. 42, 521, 1928. Ulceration of the Esophagus, experimental study.
51. *Sasaki*, Bibliograf. Oto-Rhinolaryng. Jap. 1067, 1928. Experimenteller Ätzungsversuch des Oesophagus.
52. *Sasaki*, Bibliograf. Oto-Rhinolaryng. Jap. 1149, 1928. Experimentelle Studien über die Oesophagusätzung.

53. *Sasaki*, Oto-Rhino-Laryng. 529, 1929. (Tokyo). Experimentelle Studien über Oesophagusätzung.
54. *Sasaki*, Oto-Rhino-Laryng. 626, 1929. (Tokyo). Experimentelle Studien über Oesophagusätzung.
55. *Sasaki*, Oto-Rhino-Laryng. 167, 1930. (Tokyo). Experimentelle Studien über die Oesophagusätzung.
56. *Sasaki*, Oto-Rhino-Laryng. 576, 1930. (Tokyo). Experimentelle Studien über die Ätzung in Oesophagus.
57. *Belinoff & Charancoff*, Polski Przegl. Oto-Laryng. IX, 227, 1935. Contribution à l'anatomie pathologique et histologique de l'oesophagite corrosive aiguë.
58. *Sangiovanni*, Arch. ital. di otol. 52, 1, 1940. Sulle modificazioni istologiche dell'esofage in sequito ad ingestione di caustici.
59. *Krause*, Mikroskopische Anatomie der Wirbeltiere. I Säugetiere, Berlin—Leipzig 1921.
60. *Seiffert*, Ztschr. f. Hals- Nasen- u. Ohrenh. 27, 203, 1930. Die Stenosen des Oesophagus.
61. *Wiethe*, Ztschr. f. Hals- Nasen- u. Ohrenh. 28, 58, 1931. Über Oesophagus-perforationen, hervorgerufen durch Oesophagoskopie.
62. *Tugawa*, Ztschr. f. Oto-Rhino- u. Laryng. Jap. 46, 74, 1938. Experimentelle Studien über die Verletzungen des Ösophagus von innen.
63. *Nakamura*, Oto-Rhino-Laryng. Jap. 3, 144, 1935. Die Innervationsstörung des Ösophagus und der Cardia.
64. *Treer*, Ztschr. f. Hals- Nasen- u. Ohrenh. 15, 461, 1926. Vorläufige Mitteilung über die Behandlung der Speiseröhrenverätzungen.
65. *Beutel*, Fortschr. a. d. Geb. d. Röntgenstrahlen, 58, 223, 1938. Röntgenologische Beobachtungen bei frischen Oesophagusverätzungen.
66. *Starck*, Med. Klin. 43, 364, 1948. Die Behandlung frischer Verätzungen der Speiseröhre durch Laugen und Säuren.
67. *Aikman*, J. A. M. A. 103, 640, 1934. The Problem of accidental poisoning in childhood.
68. *Dohnanyi*, Wien. Med. Wchnschr. 91, 396, 1941. Speiseröhrenverengerungen nach Laugenverätzungen.
69. *Minatani & Zeu*, Oto-Rhino-Laryng. Jap. 9, 736, 1936. Im Kasuistik des Verschluckens den Natronlauge.
70. *Boikan & Singer*, Arch. int. Med. 46, 342, 1930. Gastric Sequele of Corrosive Poisoning.
71. *Vinson & Harrington*, J. A. M. A. 93, 917, 1929. Involvement of the Esophagus following to ingestion of a solution of formaldehyd.
72. *Hamberger*, Acta Otolaryng. 33, 281, 1945. De la tuberculose de l'oesophage.
73. *Treer & Falta*, Monatschr. f. Ohrenh. 69, 96, 1935. Über die Heilungsmöglichkeiten der schweren Ösophagusverätzungen.
74. *Hoag*, Ann. Otol. Rhin. & Laryng. 46, 327, 1937. Benign Strictures of the Esophagus; New Method of Gradual Dilatation.
75. *Heatly*, Am. J. Surg. 42, 260, 1938. The Treatment of Stricture of the Esophagus.
76. *Vinson*, Ann. Otol. Rhin. & Laryng. 36, 40, 1927. Cicatricial Stricture of the Esophagus: Tabulated report of 186 cases.
77. *Drash & Woodward*, Surgery, 11, 886, 1942. The Treatment of inpenetrable esophageal strictures by a combined intrasophageal and extrasophageal approach.
78. *Wiethe*, Monatschr. f. Ohrenh. 83, 196, 1949. Verätzungen und Verletzungen des Ösophagus.
79. *Biering*, Ugeskrift f. Læger. 88, 58, 1926. Om Ætsninger av Ventriklen uden Læsion av Oesophagus.
80. Svenska Farmakopén, Ed. XI.
81. *Lundqvist, Löfgren, Persson & Sjögren*, Acta Chir. Scandinav. 97, 239, 1948. Metal Ions as a Cause of Swelling after Local anæsthesia in Dental Practice.

82. Hemmens Forskningsinstitut, medd. I, 1946. Diskning.
83. *Lindwall*, Acta Otolaryng. suppl. 74, 268, 1948. Concerning the Treatment of Mediastinitis.
84. *Delph*, S. Clin. North America. 17, 585, 1937. Chemical burns of the oral cavity and esophagus.
85. *Klotz*, Gaz. des Hopitaux, 120, 637, 1944. L'oesophagite corrosive aigue.
86. *Fisher & Higgs*, South. M. J. 41, 591, 1948. The Management of Lye Burns of the Esophagus.
87. *Terracol*, Gaz. Méd. de France, 54, 715, 1947. L'oesophagite corrosive aigue.
88. *Söderberg*, 1949, personligt meddelande.

